

РЕГИОНАЛЬНАЯ  
ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО  
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами  
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,  
почетной грамотой в 1995 г.,  
знаком отличия «Золотой фонд  
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является  
членом Европейской ассоциации  
научных редакторов (EASE)

**Издатель: «Медицинское  
информационное агентство»**

[www.clinmedjournal.com](http://www.clinmedjournal.com)

**Зав. редакцией**

**О.А. Платова**

e-mail: klin.med@mail.ru

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:**

e-mail: miapubl@mail.ru

**Ответственность за достоверность  
информации, содержащейся  
в рекламных материалах, несут  
рекламодатели**

**ПОДПИСКА:**

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

через Интернет:

[www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru), [www.akc.ru](http://www.akc.ru)

Формат 60 × 88½.

Печать офсетная.

Печ. л. 13,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2024

Том 102, № 9–10

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

**В.Г. АБАШИН** — д-р мед. наук, проф.

**Ж.Е. БЕЛАЯ** — д-р мед. наук

**Н.Ю. БОРОВКОВА** — д-р мед. наук, проф.

**Г.Г. БОРЩЕВ** — д-р мед. наук, проф.

**О.И. ВИНОГРАДОВ** — д-р. мед. наук,  
проф.

**В.В. ДАЛИНИН** — д-р мед. наук. проф.

**Н.А. ЕФИМЕНКО** — д-р мед. наук, проф.,  
член-корр. РАН

**М.Л. ЗУБКИН** — д-р мед. наук, проф.

**А.А. ЗАЙЦЕВ** — д-р мед. наук, проф.

**В.Т. ИВАШКИН** — д-р мед. наук, проф.,  
акад. РАН

**О.Э. КАРПОВ** — д-р мед. наук, проф.,  
акад. РАН

**М.Ш. КНОПОВ** — д-р мед. наук, проф.

**П.А. КОВАЛЕНКО** — д-р мед. наук, проф.

**П.Е. КРАЙНЮКОВ** — д-р мед. наук, доцент

**Е.В. КРЮКОВ** — д-р мед. наук, проф.,  
акад. РАН

**А.М. ЛИЛА** — д-р мед. наук, проф.,  
член-корр. РАН

**И.В. МАЕВ** — д-р мед. наук, проф.,  
акад. РАН

**С.В. МОИСЕЕВ** — д-р мед. наук, проф.,  
член-корр. РАН

**Е.Л. НАСОНОВ** — д-р мед. наук, проф.,  
акад. РАН

**Ю.В. ОВЧИННИКОВ** — д-р мед. наук, проф.

**Д.Н. ПАНФИЛОВ** — д-р мед. наук, проф.

**М.Б. ПАЦЕНКО** — д-р мед. наук,  
доцент

**С.Н. ПЕРЕХОДОВ** — д-р мед. наук, проф.,  
член-корр. РАН

**В.И. ПОДЗОЛКОВ** — д-р мед. наук, проф.

**О.А. РУКАВИЦЫН** — д-р мед. наук, проф.

**Г.В. САПРОНОВ** — д-р мед. наук, проф.

**С.Х. САРМАНАЕВ** — д-р мед. наук, проф.

**В.Н. САЦУКЕВИЧ** — д-р мед. наук, проф.

**А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ** — д-р мед. наук,  
проф.

**В.И. СТЕКЛОВ** — д-р мед. наук, доцент

**Н.И. СТУКЛОВ** — д-р мед. наук

**Н.И. СЮЧ** — д-р мед. наук, проф.

**А.Я. ФИСУН** — д-р мед. наук, проф.,  
член-корр. РАН

**А.Ф. ЧЕРНОУСОВ** — д-р мед. наук, проф.,  
акад. РАН

**С.М. ЧИБИСОВ** — д-р мед. наук, проф.

**Ю.Л. ШЕВЧЕНКО** — д-р мед. наук, проф.,  
акад. РАН

**А.А. ШЕПТУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

**Е.А. ШИРОКОВ** — д-р мед. наук, проф.

**М.В. ШИПИЛОВ** — д-р мед. наук

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**А.С. АЛЕКСАНДРОВ** — д-р мед. наук, доцент (Москва)

**Н.Н. БОРОВКОВ** — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

**А.Ю. ГАСПАРЯН** — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

**Э.Г. ГРИГОРЯН** — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)

**А.А. ДЕМИН** — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

**К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ** — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)

**А.А. ЗЫКОВА** — канд. мед. наук (Москва)

**П.А. ЛЕБЕДЕВ** — д-р мед. наук, проф. (Самара)

**К.В. ЛЯДОВ** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

**Т.С. ПОЛЯТЫКИНА** — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

**В.П. ТЮРИН** — д-р мед. наук, проф. (Москва)

**В.М. УСПЕНСКИЙ** — д-р мед. наук, проф. (Москва)

**Н.А. ЯИЦКИЙ** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

**В.В. ЯКУСЕВИЧ** — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2024

REGIONAL SOCIAL  
ORGANIZATION  
«ARTERIAL  
HYPERTENSION  
RESEARCH SOCIETY»

The journal was  
founded in 1920.

Since 1995 the journal is  
a member of the European  
Association of Science  
Editors

Publisher:  
Medical Informational Agency

[www.clinmedjournal.com](http://www.clinmedjournal.com)

Editorial office:  
*O.A. Platova*  
e-mail: [klin.med@mail.ru](mailto:klin.med@mail.ru)

Subscription via the Internet:  
[www.akc.ru](http://www.akc.ru), [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

Subscription to the electronic  
version of the journal:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

# KLINICHESKAYA MEDITSINA

## CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2024

Volume 102, № 9–10

### EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof.,  
corresponding member of RAS

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc,  
prof.

G.G. BORCHEV — MD, PhD, DSc, prof.

O.I. VINOGRADOV — MD, PhD, DSc, prof.

V.V. DALININ — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof.,  
corresponding member of RAS

A.A. ZAITSEV — MD, PhD, DSc, prof.

M.L. ZUBKIN — MD, PhD, prof.

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof.,  
academician of RAS

O.E. KARPOV — MD, PhD, DSc, prof.,  
academician of RAS

P.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

P.E. KRAINUKOV — MD, PhD, docent

E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof.,  
academician of RAS

A.M. LILA — MD, PhD, DSc, prof.,  
corresponding member of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof.,  
academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.,  
corresponding member of RAS

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof.,  
academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

D.N. PANFILOV — MD, PhD, DSc, docent

M.B. PATSENKO — MD, PhD, DSc, docent

S.N. PEREKHODOV — MD, PhD, DSc,  
prof., corresponding member of RAS

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

O.A. RUKAVITSYN — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc,  
prof.

V.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc,  
prof.

V.I. STEKLOV — MD, PhD, DSc

N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc, docent

N.I. SUCH — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof.,  
corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc,  
prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc,  
prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

### EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc, docent (Moscow)

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Erevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St. Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2024

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****Обзоры и лекции**

Войтковская Е.Ю., Булатова О.А., Боднарук М.В., Нечаева А.А., Казанская А.А. Ишемическая болезнь сердца в молодом возрасте: современные тенденции и перспективы в диагностике и лечении

689

Алиева А.М., Валиев Р.К., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Шнахова Л.М., Сарыев М.Н., Котикова И.А., Никитин И.Г. Хитиназа-3-подобный белок 1 (CHI3L1, YKL-40) при сердечно-сосудистой патологии

698

Паценко М.Б., Глотко В.Л., Широков Е.А., Гайворонский И.Н. Патогенез поражений нервной системы и клинические синдромы новой коронавирусной инфекции COVID-19

707

Некрасов А.И., Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Орлинская Н.Ю., Луговая Л.А., Мельниченко О.В. Узловой зоб и перенесенный COVID-19: клинико-патогенетические взаимосвязи, сонографические и цитологические особенности

714

Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Аутоиммунный гастрит и инфекция *Helicobacter pylori*: как эти заболевания соотносятся друг с другом?

723

Мельников А.П., Хрусталева Т.Ю., Бокарев И.Н. Профилактика тромбозов в онкогинекологии

727

Кочубейник Н.В., Грошилин В.С., Кубасов Р.В., Закревский Ю.Н., Шатов Д.В., Кубасова Е.Д., Линченко С.Н., Коробицын А.П. Влияние послеоперационной анестезии на когнитивные нарушения у пациентов

736

**Оригинальные исследования**

Щегольков А.М., Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Клишко В.В., Сычев В.В., Гузенко И.Е., Калинина С.В., Масальский Р.И., Медведев И.Ю. Современные методы реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств

742

Левченко Е.В., Кузьминов В.С. Возрастные и половые особенности распространенности астенического синдрома

750

Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л. Микро-РНК и толщина эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий

754

Ваганов А.Г., Ночной М.С., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Эффективность различных способов гибридных реконструкций артерий нижних конечностей

760

**Reviews and lectures**

Voytkovskaya E.Yu., Bulatova O.A., Bodnaruk M.V., Nechaeva A.A., Kazanskaya A.A. Coronary artery disease in young adults: current trends and prospects in diagnosis and treatment

Alieva A.M., Valiev R.K., Baykova I.E., Teplova N.V., Shnakhova L.M., Saryev M.N., Kotikova I.A., Nikitin I.G. Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1, YKL-40) in cardiovascular pathology

Patsenko M.B., Glotko V.L., Shirokov E.A., Gaivoronskii I.N. Pathogenesis of nervous system lesions and clinical syndromes of the new coronavirus infection COVID-19

Nekrasov A.I., Pochinka I.G., Strongin L.G., Orlinkskaya N.Yu., Lugovaya L.A., Melnichenko O.V. Nodular goiter and anamnesis of COVID-19: clinical and pathogenetic relationships, sonographic and cytological features

Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* infection: how do these diseases relate to each other?

Melnikov A.P., Khrustaleva T.Yu., Bokarev I.N. Preventive heparin therapy in obstetric practice

Kochubeynik N.V., Groshilin V.S., Kubasov R.V., Zakrevsky Yu.N., Shatov D.V., Kubasova E.D., Linchenko S.N., Korobitsyn A.P. The effect of postoperative anesthesia on cognitive impairment in patients

**Original investigations**

Shchegolkov A.M., Yudin V.E., Yaroshenko V.P., Klimko V.V., Guzenko I.E., Sychev V.V., Kalinina S.V., Masalsky R.I., Medvedev I.Yu. Modern methods of medical rehabilitation of patients after cardiac surgical interventions

Levchenko E.V., Kuz'minov V.S. Age and gender characteristics of the prevalence of asthenic syndrome

Ostanina Yu. O., Yakhontov D.A., Lykinov V.L. Micro-RNA and the epicardial fat thickness in patients with coronary artery disease with coronary artery stenosis

Vaganov A.G., Nochnoy M.S., Lisitsky D.A., Gavrilenko A.V. The effectiveness of different methods for the hybrid reconstruction of lower limbs arteries

## Заметки и наблюдения из практики

*Цехомский А.В.* Редкий случай эндокардит-опосредованной железодефицитной анемии

*Альпидовская О.В., Гималдинова Н.Е., Романова Л.П.*  
Случай заражения COVID-19, осложненный вирусной ковидной пневмонией, спонтанным разрывом в истонченной части хронической аневризмы, при инфаркте миокарда 2-го типа

## История медицины

*Симоненко В.Б., Крайнюков П.Е., Абашии В.Г., Дулин П.А.* Военные врачи и сестры милосердия, похороненные на кладбище «Сент-Женевьев-де-Буа»

*Бокарев И.Н.* Александр Леонидович Мясников (к 125-летию со дня рождения)

## Notes and observations from practice

*Tsekhomsky A.V.* Rare case of endocarditis-induced iron deficiency anemia 767

*Alpidovskaya O.V., Gimaldinova N.E., Romanova L.P.*  
A case of COVID-19 infection, complicated by viral covid pneumonia, spontaneous rupture in the thinned part of a chronic aneurysm, with type 2 myocardial infarction 772

## History of medicine

*Simonenko V.B., Krynyukov P.E., Abashin V.G., Dulin P.A.* Military doctors and nurses, buried in the cemetery of Sainte-Genevieve-des-Bois 777

*Bokarev I.N.* Alexander Leonidovich Myasnikov (on the 125th anniversary of his birth) 785

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.9, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.24, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

## Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Е.Ю. Войтковская<sup>1</sup>, О.А. Булатова<sup>2</sup>, М.В. Боднарук<sup>1</sup>, А.А. Нечаева<sup>3</sup>, А.А. Казанская<sup>4</sup>

### ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

*Данная статья акцентирует внимание на актуальности проблемы ишемической болезни сердца (ИБС) среди молодежи, выделяя необходимость обновления и углубления знаний о методах диагностики и лечения. Статья представляет собой обзор современных исследований для диагностики и лечения ИБС среди молодежи, обращая особое внимание на изучение эффективности и безопасности новейших методов диагностики, влияния генетических факторов, а также значимости медикаментозных и немедикаментозных подходов к лечению. Результаты исследований подтвердили высокую эффективность мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий и кардио-MPT в диагностике ИБС, особенно для раннего выявления заболевания. Выявлены значимые генетические маркеры, которые могут использоваться для ранней диагностики ИБС, особенно у пациентов с семейной историей заболевания. Отмечается необходимость интеграции различных диагностических подходов, учета генетических факторов и внимания к образу жизни в стратегии профилактики и лечения ИБС у молодых. Результаты обзора могут быть полезны для специалистов в области кардиологии, общественного здравоохранения и медицинского образования.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; молодые пациенты; диагностика ИБС; мультиспиральная компьютерная томография; кардио-MPT; генетические маркеры; искусственный интеллект; образ жизни и ИБС.

**Для цитирования:** Войтковская Е.Ю., Булатова О.А., Боднарук М.В., Нечаева А.А., Казанская А.А. Ишемическая болезнь сердца в молодом возрасте: Современные тенденции и перспективы в диагностике и лечении. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):689–697. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-689-697>

**Для корреспонденции:** Войтковская Елизавета Юрьевна — e-mail: [liza242000@rambler.ru](mailto:liza242000@rambler.ru)

### Elizaveta Yu. Voytkovskaya<sup>1</sup>, Olga A. Bulatova<sup>2</sup>, Mariya V. Bodnaruk<sup>1</sup>, Arina A. Nechaeva<sup>3</sup>, Adel A. Kazanskaya<sup>4</sup> CORONARY ARTERY DISEASE IN YOUNG ADULTS: CURRENT TRENDS AND PROSPECTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Novgorod State University Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia

*This article emphasizes the relevance of the problem of ischemic heart disease (IHD) among young people, highlighting the need to update and deepen knowledge about diagnostic and treatment methods. The article presents a review of contemporary research on the diagnosis and treatment of IHD in youth, paying special attention to the study of the effectiveness and safety of the latest diagnostic methods, the influence of genetic factors, as well as the significance of pharmacological and non-pharmacological approaches to treatment. Research results confirmed the high effectiveness of multi-slice computed tomography of the coronary arteries and cardiac MRI in diagnosing IHD, particularly for early detection of the disease. Significant genetic markers have been identified that can be used for early diagnosis of IHD, especially in patients with a family history of the disease. The necessity of integrating various diagnostic approaches, considering genetic factors, and focusing on lifestyle in the prevention and treatment strategies for IHD in young individuals is noted. The findings of this review may be useful for specialists in cardiology, public health, and medical education.*

**Keywords:** ischemic heart disease; young patients; IHD diagnosis; multi-slice computed tomography; cardiac MRI; genetic markers; artificial intelligence; lifestyle and IHD.

**For citation:** Voytkovskaya E.Yu., Bulatova O.A., Bodnaruk M.V., Nechaeva A.A., Kazanskaya A.A. Coronary artery disease in young adults: current trends and prospects in diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):689–697. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-689-697>

**For correspondence:** Elizaveta Yu. Voytkovskaya — e-mail: [liza242000@rambler.ru](mailto:liza242000@rambler.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

В 2011 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России составила 1462 случая на 100 000 населения в год [1, 2]. В настоящее время, по данным Министерства здравоохранения, этот показатель снизился до 600 смертей на 100 000 населения [3]. Снижение смертности от ССЗ в России является положительной тенденцией. Однако, несмотря на это значительное улучшение, данный показатель все еще остается высоким.

ССЗ имеют наибольшие показатели смертности среди всех заболеваний [3], при этом на долю ИБС приходится около 40% всех случаев смерти. По данным ВОЗ, ИБС является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире, что делает ее значимой проблемой общественного здравоохранения (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

В последние годы особое внимание уделяется распространенности и особенностям ИБС среди молодых людей, которые ранее традиционно считались менее подверженными риску развития ССЗ. Статистические данные показывают, что до 10–20% случаев ИБС приходится на лиц моложе 45 лет (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки). Эта тенденция подчеркивает необходимость глубокого понимания механизмов развития, диагностики и профилактики ИБС в молодом возрасте.

В последние десятилетия научное сообщество активно исследует факторы риска и патофизиологию ИБС у молодых. Ключевыми факторами риска являются гиперлипидемия, курение, гипертония, диабет, ожирение и седентарный образ жизни [6]. Важно отметить, что молодые пациенты часто демонстрируют отличия в клинической картине и ответе на терапию по сравнению со старшими возрастными группами, что требует адаптации существующих подходов к диагностике и лечению. Современные исследования в области диагностики ИБС у молодежи подчеркивают значимость комплексного подхода, который включает как традиционные методы (ЭКГ и коронарографию), так и новые технологии, например, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) коронарных артерий и кардио-магнитно-резонансную томографию (кардио-МРТ) [7]. Эти методы обеспечивают более высокую точность в диагностике и позволяют определить степень поражения коронарных артерий, что критически важно для выбора стратегии лечения.

Важным аспектом в изучении ИБС у молодых является взаимосвязь между образом жизни и риском развития заболевания. Исследования показывают, что изменения в образе жизни, такие как увеличение физической активности, отказ от курения и сбалансированное питание, могут существенно снизить риск развития ИБС [8]. Это подчеркивает важность профилактических мер и образовательных программ, особенно среди молодежи.

Таким образом, актуальность изучения ИБС в молодом возрасте обусловлена не только увеличением частоты заболевания в этой возрастной группе, но и особенностями клинической картины, диагностики и лечения. Понимание этих аспектов и разработка эффективных подходов к диагностике и профилактике ИБС у молодых

людей становится ключевой задачей кардиологии и общественного здравоохранения.

На сегодняшний день большой интерес представляет анализ генетических и молекулярно-биологических факторов, которые могут способствовать развитию ИБС в молодом возрасте. Исследования в этой области показывают, что определенные генетические варианты и метаболические нарушения могут увеличивать предрасположенность к развитию заболевания [9]. Это открывает новые перспективы для персонализированной медицины и разработки индивидуальных стратегий профилактики и лечения ИБС, особенно среди лиц молодого возраста.

В то же время существует важная проблема: недостаточная осведомленность молодых людей о факторах риска и симптомах ИБС, что часто приводит к запоздалому обращению за медицинской помощью. Стоит отметить, что молодые пациенты зачастую сталкиваются с психологическими проблемами, такими как тревога и депрессия, что может осложнять процесс лечения и реабилитации. При этом, как показали исследования, психологическая поддержка и вовлечение пациентов в решение вопросов, связанных с их здоровьем, являются важным аспектом комплексного подхода к лечению ИБС [10].

Целью данного обзора является комплексный анализ современных достижений в диагностике ИБС у молодых людей. Обзор нацелен на выявление ключевых аспектов, которые отличают ИБС в молодом возрасте от старших возрастных групп, с акцентом на раннюю диагностику и профилактику заболевания. В задачи исследования входит изучение современных научных трудов, направленных на улучшение методов выявления и лечения ИБС, их оценка. Особое внимание уделяется анализу влияния образа жизни, генетических и метаболических факторов на развитие ИБС у молодых. Целью работы также является обобщение существующих научных данных для формирования интегрированного взгляда на проблему и определения направлений для будущих исследований.

В данном обзоре применяется систематический подход к анализу и отбору научной литературы, охватывающий исследования по диагностике ИБС у молодых людей. Используются базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также специализированные медицинские журналы и материалы конференций за последние 5 лет. Основной фокус сделан на статьях, опубликованных в период с 2018 по 2023 г., что позволяет оценить актуальные научные достижения в этой области.

Ключевые критерии отбора включают релевантность тематики: ИБС у молодых, оригинальность исследования, наличие четких методологических описаний и статистически значимых результатов. Предпочтение отдается многоцентровым исследованиям и исследованиям с крупными выборками, что обеспечивает более высокую достоверность и обобщаемость результатов. Исключены работы с нечеткой методологией, небольшими выборками и недостаточным статистическим анализом.

В процессе анализа литературы особое внимание уделяется методам диагностики ИБС — как классических, таких как коронарография и ЭКГ, так и с исполь-

зованием новейших технологий, в том числе МСКТ и кардио-МРТ. Анализируются данные по эффективности, точности и доступности этих методов для молодых пациентов. Для обеспечения объективности и всестороннего анализа авторы проводят критический обзор литературы. Он включает оценку качества исследований, сравнительный анализ различных источников и выявление противоречий и согласованности в данных. Ограничения методологии обзора включают потенциальное упущение регионально-специфических исследований, а также ограниченный доступ к некоторым закрытым источникам данных.

Ишемия миокарда является состоянием, при котором поступление крови и, как следствие, поступление кислорода к мышце сердца (миокарду) недостаточно для обеспечения ее нормального функционирования. Своевременная диагностика ишемии миокарда имеет большое значение для раннего выявления и успешного лечения сердечных заболеваний. Среди наиболее эффективных методов, позволяющих врачам выявить признаки ишемии миокарда, выделяют: нагрузочные пробы, стресс-эхокардиографию (стресс-ЭхоКГ) и холтеровское мониторирование (ХМ) [11].

Нагрузочные пробы с физическими упражнениями считаются эталоном в диагностике ишемии миокарда, позволяя оценить потребности сердца в кислороде [12]. Принцип этого метода заключается в том, что пациент выполняет физические упражнения на беговой дорожке или велоэргометре под контролем медицинского персонала. По мере увеличения нагрузки на сердце возрастает потребность в кислороде для поддержания нормальной работы сердечной мышцы. Этот метод позволяет оценить резервные возможности сердца, выявить нарушения его кровоснабжения и оценить общую функциональную способность. Важно отметить, что проведение нагрузочных проб должно производиться под контролем опытного медицинского персонала, чтобы минимизировать риски для пациента и обеспечить надлежащую интерпретацию результатов.

Стресс-ЭхоКГ является методом диагностики сердечной функции, который позволяет оценить работу левого желудочка сердца в условиях физической нагрузки [13]. Для проведения этого исследования пациент выполняет физические упражнения, например, на беговой дорожке или велотренажере, чтобы вызвать устойчивый стрессовый эффект на сердце. Во время этого физического нагрузочного теста специалист проводит ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) для оценки работы левого желудочка сердца — его структуры, размеров, сократительной функции, а также особенностей коронарных сосудов и кровотока.

В случаях атипичного течения ИБС или невозможности проведения физической нагрузки врач может назначить холтеровское мониторирование ЭКГ. Это метод непрерывной записи электрокардиограммы в течение длительного времени, обычно 24–48 часов или даже более [14]. Он позволяет диагностировать различные нарушения ритма сердца, которые могут быть пропу-

щены при обычном краткосрочном исследовании ЭКГ. Для проведения ХМ пациенту надевается специальный портативный прибор — «холтер», который записывает электрическую активность сердца на протяжении всего периода наблюдения. Пациент ведет обычный образ жизни, не ограничивая себя в повседневных действиях. Полученные данные анализируются врачом-кардиологом для выявления любых нарушений, которые могут быть важными для диагностики и выбора оптимального лечения.

Однако именно коронароангиография (КАГ) остается «золотым стандартом» диагностики ИБС, позволяя выявить атеросклеротические изменения и определить методы ревазуляризации. Это исследование, которое проводится для визуализации и оценки артерий сердца [15, 16]. Раннее выявление и своевременное лечение ИБС могут значительно улучшить прогноз и качество жизни [17].

### Инновационные методы диагностики ИБС

Разработка новых диагностических методов, опирающихся на передовые научные достижения, играет решающую роль в улучшении прогнозов и качества жизни пациентов.

Работа J.C. Brown и соавт. [18], объединяющая результаты более десяти исследований, фокусируется на оценке эффективности МСКТ коронарных артерий в диагностике ИБС у молодых пациентов. Анализ результатов обследования более 2000 пациентов подтвердил, что МСКТ является высокоэффективным инструментом выявления ранних стадий атеросклероза, что имеет ключевое значение для своевременной профилактики и начала лечения. В частности, было показано, что этот метод позволяет диагностировать патологию на 30% раньше, чем традиционные методы, причем с большей точностью в определении степени поражения сосудов. Эти результаты подчеркивают, что раннее обнаружение атеросклеротических изменений может значительно улучшить прогноз и исход лечения у молодых пациентов с ИБС. Авторы также указывают на необходимость более широкого применения МСКТ в клинической практике как средства ранней диагностики ИБС, подчеркивая значимость этой методики не только для пациентов, но и для улучшения общих подходов к лечению ИБС.

Исследование M.T. Patrick и соавт. [19] направлено на изучение роли генетических факторов в развитии ИБС. Авторы проанализировали данные более 300 пациентов. Исследование подтвердило, что определенные генетические вариации могут значительно увеличивать риск развития ИБС, особенно у молодых людей. Было выявлено, что у носителей определенных мутаций шансы развития ИБС на 20% выше по сравнению с общей популяцией. Эти результаты подчеркивают значимость генетического скрининга и молекулярного анализа в ранней диагностике ИБС, которые позволят приступить к разработке индивидуализированных подходов к профилактике и лечению заболевания. Работа также указывает на потенциал использования генетических маркеров для определения групп высокого риска среди молодежи, что может

оказать существенное влияние на стратегии общественного здравоохранения и клиническую практику.

Особый интерес для диагностики ИБС представляет интеграция технологий искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения. Работа L. Karatzia и соавт. [20], включающая результаты исследований с участием более 700 пациентов, фокусировалась на использовании алгоритмов ИИ для анализа данных ЭКГ и изображений. Результаты показали, что алгоритмы ИИ способны предсказывать риск ИБС с точностью до 85%, что значительно превышает результаты традиционных методов диагностики. Данное исследование подчеркивает потенциал применения передовых технологий для улучшения точности и эффективности диагностики ИБС, особенно у молодых пациентов, у которых традиционные симптомы (стенокардия, одышка, усталость, головокружение, аритмия, тошнота) могут быть менее очевидны.

Похоже, что значительный вклад в диагностику ИБС вносят мобильные технологии и приложения. S.B. Sayadia и соавт. [21] рассмотрели результаты нескольких исследований, связанных с использованием мобильных приложений для мониторинга здоровья сердца, с участием почти 1200 пациентов. Авторы отметили, что использование мобильных приложений для отслеживания таких показателей, как частота сердечных сокращений и артериальное давление, повышает эффективность раннего обнаружения ИБС на 35%. Эти приложения позволяют пользователям регистрировать и анализировать свои данные в реальном времени, что способствует своевременному обращению за медицинской помощью и предотвращению развития осложнений. Результаты подчеркивают важность интеграции цифровых технологий в повседневный мониторинг здоровья, особенно для людей, находящихся в группе риска развития ИБС. Они также указывают на потенциал мобильных приложений как инструмента для улучшения профилактики и лечения ИБС.

Эти подходы и технологии играют значительную роль в формировании будущего диагностики ИБС, открывая новые возможности для раннего выявления и эффективного лечения заболевания, особенно у молодых пациентов.

### **Сравнительный анализ исследований, направленных на улучшение методов выявления и лечения ИБС**

В области диагностики ИБС проводилось множество исследований, направленных на улучшение методов выявления и лечения заболевания, особенно среди молодых пациентов. Рассмотрим и сравним некоторые научные работы в этой области.

В обзоре, объединяющем результаты нескольких трудов, сравнивалась эффективность МСКТ с традиционной коронарографией в диагностике ИБС [22]. Анализ данных более чем 1000 пациентов показал, что МСКТ уступает коронарографии в точности всего на 5%, однако значительно превосходит ее в плане безопасности и доступности. МСКТ демонстрировала на 30% меньший риск

осложнений по сравнению с коронарографией и была на 40% более доступна благодаря своей неинвазивности и меньшей стоимости. Эти результаты подтверждают значимость МСКТ как предпочтительного метода для первичной диагностики ИБС, особенно в случаях, когда инвазивная коронарография может быть нецелесообразна или сопряжена с высоким риском для пациента. Авторы подчеркивают необходимость интеграции новых технологий для улучшения безопасности и доступности медицинских услуг. Результаты этого исследования могут способствовать пересмотру клинических рекомендаций и стандартов в кардиологии.

Исследования, собравшие результаты разнообразных наблюдений, изучали связь между генетическими маркерами и развитием ИБС [22, 23]. Анализируя данные более чем 500 пациентов, они подтверждают, что определенные генетические мутации значительно увеличивают риск развития ИБС. К этим мутациям относятся в том числе изменения в генах *APOB*, *PCSK9*, *LDLR*, *9p21* и *APOE*, которые связаны с регуляцией метаболизма липидов и холестерина в крови, а также структурной целостностью и функционированием сосудов. Эти генетические мутации увеличивают предрасположенность к развитию атеросклероза и, как следствие, к ИБС — шансы развития заболеваний у их носителей на 20% выше по сравнению с общей популяцией.

Была рассмотрена и работа, направленная на оценку эффективности применения статинов в начальных стадиях ИБС (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки) [24]. Данные с участием 420 пациентов показали, что введение терапии статинами на ранних этапах заболевания может снизить риск сердечных осложнений примерно на 30%. Это свидетельствует о значительном улучшении прогноза для пациентов с ИБС и подчеркивает важность раннего вмешательства в лечебный процесс. Результаты также подтверждают роль статинов как ключевого элемента в комплексной терапии ИБС, особенно в контексте профилактики.

Исследование, проведенное с участием 600 человек, было сосредоточено на оценке влияния образа жизни на риск развития ИБС [25]. Результаты показали, что модификация образа жизни пациентов, связанная с улучшением качества питания (уменьшением потребления сахара, большим количеством клетчатки в рационе, использованием более диетических продуктов) и увеличением физической активности, может значительно снизить риск развития ИБС. В частности, употребление продуктов, богатых омега-3 жирными кислотами и с низким содержанием насыщенных жиров, а также регулярные умеренные физические упражнения показали значительное уменьшение вероятности возникновения проблем с сердцем. Дополнительное исследование с акцентом на курение и употребление алкоголя также выявило их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [26]. В этом исследовании, в котором приняли участие более 1000 взрослых, было установлено, что отказ от курения и умеренное потребление алкоголя связаны с уменьшением риска развития ИБС. Кроме того,

обзор, анализирующий влияние стресса и психологического благополучия на развитие ИБС, подтвердил, что регулярная медитация или йога могут снизить риск развития заболевания [27]. В том же исследовании было обнаружено, что люди, регулярно посещающие психотерапевта, гораздо реже сталкиваются с сердечно-сосудистыми проблемами.

Научные исследования сфокусировались на сравнении эффективности реваскуляризирующих вмешательств и медикаментозной терапии при лечении ССЗ [28]. Анализ трех рандомизированных исследований VACS (Veterans Affairs Cooperative Study), ECSS (European Coronary Surgery Study) и CASS (Coronary Artery Surgery Study), включивших в себя 2649 пациентов с коронарными заболеваниями, показал, что первичное хирургическое лечение обеспечивает более высокие показатели 5- и 10-летней выживаемости и по сравнению с медикаментозной терапией. Особенно эффективным оказалось коронарное шунтирование у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [29].

Эти исследования подчеркивают значимость комплексного подхода к профилактике ИБС, включая не только изменения в диете и физической активности, но также управление стрессом и отказ от вредных привычек, а также подтверждают важность хирургических методов в лечении ССЗ и могут послужить основой для разработки оптимальных стратегий лечения пациентов с подобными заболеваниями. Все это в совокупности способствует существенному снижению риска развития ССЗ.

Рассмотрим несколько менее классических исследований.

Работа, авторы которой рассмотрели результаты 8 различных исследований, была направлена на изучение влияния длительного пребывания в условиях городского загрязнения на сердечно-сосудистую систему [30]. Исследование подтвердило, что длительное воздействие загрязненного воздуха увеличивает риск развития ИБС на 20% (рис. 4). Особенно заметно это влияние

на людей, проживающих в районах с высоким уровнем загрязнения воздуха мелкими частицами и угарным газом, проживающих на нижних этажах зданий, пожилых и детей. Авторы считают, что уменьшение уровня загрязнения воздуха может способствовать значительному снижению случаев ИБС среди городского населения — очевидна необходимость внедрения экологических норм и мер по улучшению качества воздуха как части стратегии профилактики ССЗ. Эти данные также могут служить основанием для политик и инициатив, направленных на улучшение городской экологии, что в итоге может способствовать улучшению общественного здоровья и снижению нагрузки на систему здравоохранения.

В работе А. Elagizi и соавт. [31] изучалось влияние длительной работы за компьютером и малоподвижного образа жизни на риск развития ИБС. Исследование нескольких сотен офисных работников показало, что длительная сидячая работа, сочетающаяся с малой физической активностью, на четверть увеличивает вероятность развития ИБС.

В своем исследовании М. Bahls и соавт. [32] рассматривали связь между социальным одиночеством, изоляцией и риском развития ИБС. На основе данных 1120 участников было выявлено, что одиночество и отсутствие социальной поддержки могут значительно увеличивать риск развития болезни, что подчеркивает важность социальных связей и взаимодействий для профилактики ССЗ.

С. Деу и соавт. [33], проведя анализ данных, собранных с 1700 участников, выявили, что хроническое недосыпание и плохое качество сна увеличивают вероятность развития заболевания на 27–35%. В частности, было установлено, что недостаточное количество сна (т.е. менее 6 часов в сутки) и/или прерывистый сон существенно усиливают кардиометаболический стресс, приводя к повышенному риску ССЗ. Результаты анализа также показали, что улучшение гигиены сна, включая регулярный полноценный отдых, может значительно снизить этот риск.

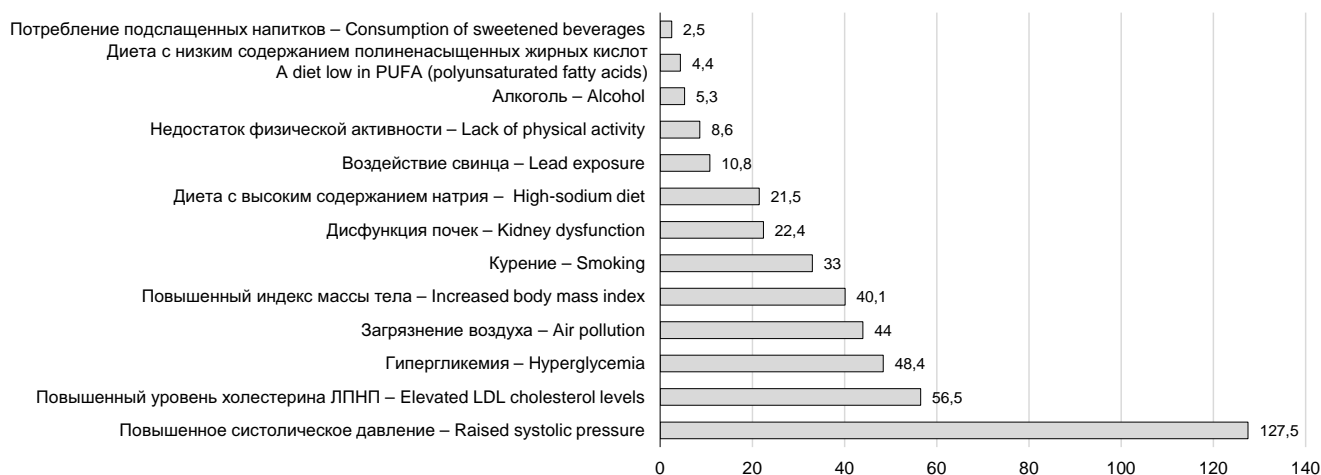


Рис. 4. Уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире с учетом влияния факторов риска, 2019 г.  
Fig. 4. The mortality rate from cardiovascular diseases in the world, taking into account the influence of risk factors, 2019 г.

## Новые возможности медикаментозного лечения

ИБС часто связана с нарушениями уровня липидов в крови. Например, для пациентов с ИБС рекомендуется уровень общего холестерина менее 200 мг/дл, уровень ЛПНП («плохого» холестерина) — менее 100 мг/дл и уровень ЛПВП («хорошего» холестерина) — более 40 мг/дл у мужчин и более 50 мг/дл у женщин [34].

Активная гиполипидемическая терапия для таких пациентов может включать прием статинов или других лекарственных препаратов для снижения холестерина, соблюдение диеты с ограничением жирных и высококалорийных продуктов, умеренные физические нагрузки и отказ от курения. Снижение уровня липидов в крови на 1% может снизить риск образования тромбов и инфаркта миокарда примерно на 2–3% [35]. Статины могут снижать уровень «плохого» холестерина ЛПНП на 20–60% в зависимости от дозировки и типа препарата. Таким образом, активная гиполипидемическая терапия является важным компонентом комплексного лечения ИБС и профилактики ее прогрессирования [36].

Дополнительная противовоспалительная терапия может стать важным компонентом в общем лечебном плане для пациентов с этим заболеванием. Воспаление имеет ключевое значение в развитии атеросклероза и прогрессировании ССЗ. Подавление воспалительного процесса может помочь улучшить состояние больных и снизить риск ССО на 10–20% [37]. Существует несколько подходов к противовоспалительной терапии для пациентов с ИБС. Один из них — это использование препаратов, которые специально направлены на снижение воспаления в организме. Эти лекарства могут включать в себя нестатиновые препараты, такие как антиоксиданты, ингибиторы цитокинов, которые могут снижать маркеры воспаления на 10–50% в зависимости от медикамента и состояния пациента [38].

Важным аспектом противовоспалительной терапии является контроль за факторами, способствующими воспалению, такими как лишний вес, недостаток физической активности, стресс и т. д. Важно учитывать их в лечебном плане и предпринимать меры для их коррекции. Выбор оптимального режима противовоспалительной терапии должен осуществляться индивидуально для каждого пациента под контролем квалифицированного кардиолога. Он учитывает не только симптомы и стадию заболевания, но также возможные побочные эффекты и противопоказания к применению определенных препаратов [39].

Усиленная антитромботическая терапия является важным компонентом лечения пациентов с ИБС, так как эти люди имеют высокий риск тромбообразования и атеросклероза. Это лечение, направленное на предотвращение образования тромбов у пациентов с ИБС. Оно может включать применение антитромбоцитарных препаратов, таких как ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и других антикоагулянтов, чтобы уменьшить риск развития сердечных осложнений (инфаркта миокарда, инсульта) [40]. Применение антикоагулянтов и антиагрегантов помогает предотвратить образование сгустков

крови и улучшить кровоток в сосудах, тем самым снижая риск сердечных приступов и других ССО.

Целесообразность усиленного антитромботического лечения была рассмотрена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [41]. Исследование показало, что усиленное антитромботическое лечение привело к значительному снижению риска ССО у пациентов. Было обнаружено, что комбинация низкодозированной АСК и ривароксабана снижает риск инсульта, инфаркта миокарда и смерти от ССЗ по сравнению с плацебо или монотерапией.

Анализ результатов исследования в подгруппах у пациентов с ИБС продемонстрировал, что применение комбинированной терапии низкой («сосудистой») дозой ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг 1 раз в сутки позволило снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и инсульта как у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда (ОР 0,74 при 95% ДИ 0,63–0,88), так и у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе (ОР 0,76 при 95% ДИ 0,58–0,98;  $p = 0,91$  для оценки взаимодействия) [42]. У пациентов, ведение которых соответствовало всем стратегиям вторичной профилактики (некурящие пациенты, получавшие  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и гиполипидемические препараты), польза в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК была сопоставима с пользой среди пациентов, у которых эти требования не соблюдались.

Ретроспективный анализ лечения группы пациентов с более стабильной клинической симптоматикой, что определялось как отсутствие инфаркта миокарда или процедуры реваскуляризации в течение двух лет до включения ( $n = 18\ 207$ ), продемонстрировал, что польза, которую приносило добавление ривароксабана к АСК у этих пациентов, была сопоставима с пользой для пациентов, перенесших инфаркт миокарда в предшествующие 2 года [43].

На основе проведенного обзора можно сделать ряд ключевых выводов относительно диагностики и лечения исследуемого заболевания. Прежде всего, значительное внимание уделяется инновационным методам диагностики, таким как МСКТ коронарных артерий и кардиоМРТ. Анализ результатов исследований в области диагностики и лечения ИБС у молодых людей подчеркивает важность применения разнообразных методов диагностики для раннего выявления заболевания. Нагрузочные пробы, стресс-ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и использование МСКТ, а также интеграция технологий искусственного интеллекта играют ключевую роль в точной диагностике ИБС у молодежи [44].

Метаанализ, охватывающий данные более 2000 участников, подтвердил высокую эффективность МСКТ в выявлении ранних стадий атеросклероза, что критически важно для своевременного начала лечения. Результаты указывают на необходимость более широкого применения этих методов в клинической практике [18].

Генетический аспект ИБС также занимает важное место в исследованиях. Генетические и молекулярно-биологические исследования демонстрируют необходимость персонализированного подхода к профилактике и лечению на основе генетических особенностей пациентов. Анализ, проведенный на основе данных 300 пациентов, выявил значимую роль определенных генетических мутаций в увеличении риска развития ИБС [19]. Эти данные подчеркивают значимость генетического скрининга и молекулярного анализа в ранней диагностике заболевания.

Интеграция технологий ИИ и машинного обучения в диагностический процесс, согласно метаанализу, также показывает значительные перспективы [20]. Исследования, охватывающие более 700 пациентов, демонстрируют, что алгоритмы ИИ могут с высокой точностью предсказывать риск ИБС, что значительно улучшает процесс скрининга.

Особое внимание следует уделить влиянию образа жизни на развитие ИБС. Исследования показывают, что модификация образа жизни может снизить риск развития ИБС на 40%, особую роль играют увеличение физической активности, сбалансированное питание и управление стрессом [25, 26]. Это подчеркивает важность профилактических мер и образовательных программ.

Кроме того, исследования, оценивающие влияние качества и продолжительности сна, подтверждают важность достаточного и качественного сна в профилактике ИБС [33]. Эти результаты рекомендуют включение консультаций по гигиене сна в программы общественного здравоохранения и клинической практики.

В целом результаты исследований подчеркивают необходимость комплексного подхода в диагностике и профилактике ИБС, включая интеграцию новейших технологий, внимание к образу жизни и учет генетических факторов. Эффективное применение медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая статины и другие препараты, играет важную роль в улучшении состояния пациентов и предотвращении осложнений.

## Заключение

В заключении можно подчеркнуть, что ИБС в молодом возрасте представляет серьезную проблему, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению. Анализ, проведенный в настоящей работе, указывает на большое значение инновационных методов диагностики, таких как МСКТ коронарных артерий, кардио-МРТ, а также на важность генетического скрининга и молекулярного анализа.

Анализ результатов исследований подчеркивает необходимость широкого внедрения инновационных методов диагностики и комплексного подхода к лечению ИБС у молодежи. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать снижению заболеваемости и повышению качества здравоохранения для этой возрастной группы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(1):58–64. [Kosolapov VP, Yarmonova MV. Analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and ways to solve it. *Ural Medical Journal*. 2021;20(1):58–64. (In Russian)].
2. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. *Российский кардиологический журнал*. 2011;2:59–64. [Boyctsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. et al. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: prevalence, detectability, and problems of statistical recording. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;2:59–64. (In Russian)].
3. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М. и др. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021;100(2):159–165. [Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flianku I.P. Mortality of the working-age population in Russia from cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation*. 2021;100(2):159–165. (In Russian)].
4. 10 ведущих причин смерти в мире / ВОЗ // URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Our World in Data. Cardiovascular diseases number of deaths by age, World. [Electronic resource]. URL: <https://ourworldindata.org/grapher/cardiovascular-disease-deaths-by-age> [access date 2023 Oct 13].
6. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ахметьянов М.А. Факторы риска ишемического инсульта. Роль витамина D. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(4):93–8. [Kicherova O.A., Reichert L.I., Akhmetyanov M.A. Risk factors of ischemic stroke. The role of vitamin D. *Ural Medical Journal*. 2021;20(4):93–8. (In Russian)].
7. Гуля М.О., Мочула А.В., Мальцева А.Н. и др. Совмещенная перфузионная сцинтиграфия миокарда и компьютерная томография: диагностическая и прогностическая значимость при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):108–117. [Gulya M.O., Mochula A.V., Maltseva A.N. et al. Combined myocardial perfusion scintigraphy and computed tomography: diagnostic and prognostic significance in ischemic heart disease. *Russian Cardiology Journal*. 2022;27(6):108–117. (In Russian)].
8. Новикова И.А., Хлынова О.В., Некрутенко Л.А. Профиль факторов риска инфаркта миокарда: фокус на молодой возраст. *Анализ риска здоровью*. 2021;(3):160–6. [Novikova I.A., Khlynova O.V., Nekrutenko L.A. Profile of myocardial infarction risk factors: focus on young age. *Health Risk Analysis*. 2021;(3):160–6. (In Russian)].
9. Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. и др. Эффективная медикаментозная коррекция факторов риска у пациента с ишемической болезнью сердца. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):90–6. [Galyavich AS., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. et al. Effective pharmacological correction of risk factors in a patient with coronary artery disease. A clinical case. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):90–6. (In Russian)].
10. Кубарева М.И., Ибатов А.Д. Психосоциальные факторы и ишемическая болезнь сердца. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):70–74. [Kubareva M.I., Ibatov A.D. Psychosocial factors and ischemic heart disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):70–74. (In Russian)].
11. Крамм М.Н., Копылов Ф.Ю., Чомахидзе П.Ш., Бодин О.Н., Стрелков Н.О., Черников А.И. О повышении диагностической точности нагрузочного электрокардиографического теста при выявлении признаков переходящей ишемии миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25:47. [Kramm M.N., Kopylov F.Y., Chomakhidze P.Sh. et al. On improving the diagnostic accuracy of the stress electrocardiographic test in detecting signs of transient myocardial ischemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:47. (In Russian)].
12. Атабаева, Л.С., Саидова, М.А., Шитов, В.Н. и др. Технология спекл-трекинг в сочетании с миокардиальной контрастной

- стресс-эхокардиографией — дополнительный способ оценки ишемии миокарда. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):43–52. [Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N. et al. Speckle tracking technology in combination with myocardial contrast stress echocardiography — an additional method of assessing myocardial ischemia. *Cardiological Bulletin*. 2021;16(2):43–52. (In Russian)].
13. Атабаева Л.С., Саидова М.А., Шитов В.Н., Староверов И.И. Возможности контрастной стресс-эхокардиографии в выявлении ишемии миокарда у больных с различным поражением коронарного русла. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):45–50. [Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Staroverov I.I. Possibilities of contrast stress echocardiography in detecting myocardial ischemia in patients with various coronary artery lesions. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):45–50. (In Russian)].
  14. Полиданов, М.А., Блохин, И.С., Поздняков, М.В., и др. Современные технологии неинвазивного амбулаторного мониторинга ЭКГ: основные принципы применения, направления разработки и совершенствования. *Инновационная парадигма развития естественных наук*. 2020:93–103. [Polidanov M.A., Blokhin I.S., Pozdnyakov M.V. et al. Modern technologies of non-invasive ambulatory ECG monitoring: basic principles of application, directions of development and improvement. *Innovative paradigm of natural sciences development*. 2020:93–103. (In Russian)].
  15. Волтов А.А., Моисеева Я.И. Коронароангиография как один из основных методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Достижения современной науки*. 2020:52–56. [Voltov A.A., Moiseeva Ya.I. Coronary angiography as one of the main methods for diagnosing cardiovascular diseases. *Achievements of modern science*. 2020:52–56. (In Russian)].
  16. Пашкевич, А.В., Хворова А.Д. Оценка обоснованности назначения плановой коронароангиографии пациентам с ишемической болезнью сердца. *Материалы XX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. 2021:12–13. [Pashkevich A.V., Khvorova A.D. Evaluation of the rationale for scheduling coronary angiography in patients with coronary artery disease. *Materials of the XX interregional scientific and practical conference of students and young scientists*. 2021:12–13. (In Russian)].
  17. Маль Г.С., Самко Г.Н. Современные взгляды на диагностику и лечение ишемической болезни сердца. *Вестник науки*. 2024;1(1(70)):304–8. [Mal G.S., Samko G.N. Contemporary views on the diagnosis and treatment of coronary artery disease. *Bulletin of Science*. 2024;1(1(70)):304–8. (In Russian)].
  18. Brown J.C., Gerhardt T.E., Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. *StatPearls Publishing*. 2023.
  19. Patrick M.T., Li Q., Wasikowski R. et al. Shared genetic risk factors and causal association between psoriasis and coronary artery disease. *Nature communications*. 2022;13(1):6565. DOI: 10.1038/s41467-022-34323-4
  20. Karatzia L., Aung N., Aksentijevic D. Artificial intelligence in cardiology: Hope for the future and power for the present. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:945726. DOI: 10.3389/fcvm.2022.945726
  21. Sayadia S.B., Elloumi Y., Kachouri R. Automated method for real-time AMD screening of fundus images dedicated for mobile devices. *Medical and biological engineering & computing*. 2022;60(5):1449–1479. DOI: 10.1007/s11517-022-02546-8
  22. Graby J., Khavandi A., Thompson D. CT coronary angiography-guided cardiovascular risk screening in asymptomatic patients: is it time? *Clinical radiology*. 2021;76(11):801–811. DOI: 10.1016/j.crad.2021.07.010
  23. Xu M., Zheng J., Hou T. et al. SGLT2 inhibition, choline metabolites, and cardiometabolic diseases: a mediation mendelian randomization study. *Diabetes care*. 2022;45(11):2718–2728. DOI: 10.2337/dc22-0323
  24. Nelson K., Fuster V., Ridker P.M. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(7):648–660. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.05.055
  25. Gaudel P., Neupane S., Koivisto A.M. et al. Effects of a lifestyle-related risk factor modification intervention on lifestyle changes among patients with coronary artery disease in Nepal. *Patient education and counseling*. 2021;104(6):1406–1414. DOI: 10.1016/j.pcc.2020.11.030
  26. Shao C., Wang J., Tian J. et al. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020:1–36. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9\_1
  27. Wang K., Shi X., Zhu Z. et al. Mendelian randomization analysis of 37 clinical factors and coronary artery disease in East Asian and European populations. *Genome medicine*. 2022;14(1):63. DOI: 10.1186/s13073-022-01067-1
  28. Касимова Н.К. Современная тактика лечения ишемической болезни сердца. *Life Sciences and Agriculture*. 2022;3(11):67–73. [Kasimova N.K. Modern tactics of treatment of coronary artery disease. *Life Sciences and Agriculture*. 2022;3(11):67–73. (In Russian)].
  29. Липовецкий Б. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга. Litres, 2022. [Lipovetsky B. Dyslipidemias, atherosclerosis and their connection with coronary heart disease and cerebral disease. Litres, 2022. (In Russian)].
  30. Носов А.Е., Байдина А.С., Устинова О.Ю. Аэрополлютанты как факторы риска развития кардиометаболической патологии: аналитический обзор. *Анализ риска здоровью*. 2021(4):181–94. [Nosov A.E., Baydina A.S., Ustinova O.Yu. Air pollutants as risk factors for developing cardiometabolic pathology: an analytical review. *Risk Analysis and Health*. 2021;(4):181–94. (In Russian)].
  31. Elagizi A., Kachur S., Carbone S., et al. A review of obesity, physical activity, and cardiovascular disease. *Current obesity reports*. 2020;9(4):571–581. DOI: 10.1007/s13679-020-00403-z
  32. Bahls M., Leitzmann M.F., Karch A. et al. Physical activity, sedentary behavior and risk of coronary artery disease, myocardial infarction and ischemic stroke: a two-sample Mendelian randomization study. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2021;110(10):1564–1573. DOI: 10.1007/s00392-021-01846-7
  33. Dey S., Sun E., Frishman W.H. et al. Sleep disorders and coronary artery disease. *Cardiology in review*. 2023;31(4):219–224. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000478
  34. Чурилин М.И., Кононов С.И., Лунева Ю.В. и др. Полиморфные варианты генов внутриклеточных транспортеров холестерина: связь с уровнем липидов крови, толщиной интима-медиа и развитием ишемической болезни сердца. *Генетика*. 2020;56(2):225–233. [Churilin M.I., Kononov S.I., Luneva Yu.V. et al. Polymorphic variants of intracellular cholesterol transporters genes: association with blood lipid levels, intima-media thickness, and development of coronary artery disease. *Genetics*. 2020;56(2):225–233. (In Russian)].
  35. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):285–350.
  36. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2020;41:407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
  37. Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):110–116. [Bershtein, L.L. New opportunities for reducing residual risk in coronary artery disease. *Cardiology*. 2020;60(11):110–116. (In Russian)].
  38. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
  39. Явелов И.С. Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: реваскуляризация миокарда или медикаментозная терапия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):65–72. [Yavelov I.S. Prevention of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: myocardial revascularization or drug therapy? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):65–72. (In Russian)].
  40. Ройтберг Г.Е., Сластикова И.Д. Современные подходы к проведению оптимальной антитромботической терапии при стабильной ишемической болезни сердца. *Архив внутренней медицины*. 2020:348–356. [Roitberg G.E., Slastnikova I.D. Modern approaches to optimal antithrombotic therapy in stable coronary artery disease. *Archive of Internal Medicine*. 2020:348–356. (In Russian)].
  41. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al., for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable

- Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
42. Connolly S., Eikelboom J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Published Online November 10, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
43. Значение результатов исследования COMPASS для клинической практики. Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г. *Атеротромбоз*. 2018;(1):19–25. [The importance of compass study results for clinical practice conclusion of the expert council on November 22, 2017. *Atherothrombosis*. 2018;(1):19–25. (In Russian)].
44. Родионова Л.В., Швецова Е.Н., Циванюк М.М. и др. Особенности диагностики и течения ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста: клинический случай. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4(86):95–97. [Rodionova L.V., Shvetsova E.N., Tsivanyuk M.M. et al. Features of diagnosis and course of coronary heart disease in young people: a clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2021;4(86):95–97. (In Russian)].

Поступила 25.04.2024

Принята в печать 21.05.2024

#### Информация об авторах

*Войтковская Елизавета Юрьевна* — студентка 6-го курса, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0009-8031-1901>

*Булатова Ольга Александровна* — студентка 6-го курса, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», <https://orcid.org/0009-0006-4173-3165>

*Боднарук Мария Васильевна* — студентка 6-го курса, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <https://orcid.org/0009-0009-3816-5701>

*Нечаева Арина Андреевна* — студентка 6-го курса, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ государственный им. И.М. Сеченова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0002-3854-1331>

*Казанская Адель Александровна* — студентка 6-го курса, ФГАОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», <https://orcid.org/0009-0000-0800-9606>

#### Information about the authors

*Elizaveta Yu. Voytkovskaya* — student 6th year, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0009-0009-8031-1901>

*Olga A. Bulatova* — student 6th year, Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0009-0006-4173-3165>

*Mariia V. Bodnaruk* — student 6th year, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0009-0009-3816-5701>

*Arina A. Nechaeva* — student 6th year, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0002-3854-1331>

*Adel A. Kazanskaya* — student 6th year, Yaroslav the Wise Novgorod State University, <https://orcid.org/0009-0000-0800-9606>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Алиева А.М.<sup>1</sup>, Валиев Р.К.<sup>2</sup>, Байкова И.Е.<sup>1</sup>, Теплова Н.В.<sup>1</sup>, Шнахова Л.М.<sup>3</sup>,  
Сарыев М.Н.<sup>2</sup>, Котикова И.А.<sup>1</sup>, Никитин И.Г.<sup>1</sup>

## ХИТИНАЗА-3-ПОДОБНЫЙ БЕЛОК 1 (CHI3L1, YKL-40) ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города  
Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время продолжаются поиск и изучение новых биологических маркеров, которые способны обеспечить раннюю диагностику ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Интерес ученых сосредоточен на изучении хитиназы-3-подобного белка 1 (CHI3L1, YKL-40) при ССЗ. Точные данные о роли CHI3L1 как в норме, так и при патологических состояниях до сих пор остаются не ясными. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что CHI3L1, возможно, регулирует пролиферацию, дифференцировку клеток, программируемую клеточную гибель, а также участвует в эмбриональном развитии, ангиогенезе, воспалительных реакциях, ремоделировании тканей, и ряде других процессов. Согласно данным проведенных клинических исследований, CHI3L1 является перспективной молекулой, обладающей диагностическим и прогностическим потенциалом при ССЗ. Окончательное подтверждение роли CHI3L1 при сердечно-сосудистой патологии будет получено в результате будущих исследований.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; биологический маркер; CHI3L1; YKL-40.

**Для цитирования:** Алиева А.М., Валиев Р.К., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Шнахова Л.М., Сарыев М.Н., Котикова И.А., Никитин И.Г. Хитиназа-3-подобный белок 1 (CHI3L1, YKL-40) при сердечно-сосудистой патологии. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10): 698–706. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-698-706>

**Для корреспонденции:** Амина Магомедовна Алиева — e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

Amina M. Alieva<sup>1</sup>, Ramiz K. Valiev<sup>2</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Lidiya M. Shnakhova<sup>3</sup>,  
Mukhammet N. Saryev<sup>2</sup>, Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

## CHITINASE-3-LIKE PROTEIN 1 (CHI3L1, YKL-40) IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

*Cardiovascular diseases (CVD) represent a global medical, social, and economic issue. Currently, the search and study of new biological markers that can provide early diagnosis of CVD, serve as laboratory tools for assessing the effectiveness of treatment, or be used as prognostic markers and risk stratification criteria are ongoing. Scientists are particularly interested in studying chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1, YKL-40) in relation to CVD. The precise role of CHI3L1 in both normal and pathological conditions remains unclear. Existing data suggest that CHI3L1 may regulate cell proliferation, differentiation, programmed cell death, as well as participate in embryonic development, angiogenesis, inflammatory responses, tissue remodeling, and a number of other processes. According to clinical studies conducted, CHI3L1 is a promising molecule with diagnostic and prognostic potential in CVD. The definitive confirmation of the role of CHI3L1 in cardiovascular pathology will be obtained through future research.*

**Key words:** cardiovascular diseases; ischemic heart disease; biological marker; CHI3L1; YKL-40.

**For citation:** Alieva A.M., Valiev R.K., Baykova I.E., Teplova N.V., Shnakhova L.M., Saryev M.N., Kotikova I.A., Nikitin I.G. Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1, YKL-40) in cardiovascular pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):698–706. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-698-706>

**For correspondence:** Amina M. Alieva — e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности как в развивающихся, так и в развитых странах мира [1, 2]. В 2016 г. ССЗ стали причиной летальных исходов у 17,9 млн человек во всем мире (31% всех смертей), распространенность ССЗ увеличилась с 257 млн в 1990 г. до 550 млн в 2019 г. [1, 2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди ССЗ занимает лидирующую позицию [1–3]. Главным этиологическим фактором ИБС является атеросклероз, который на ранних стадиях протекает бессимптомно [3]. Коварство ИБС состоит в том, что более чем у половины пациентов дебютом данной патологии является инфаркт миокарда (ИМ) или даже внезапная сердечная смерть [3].

Важная задача кардиологии — поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помогать ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения, выступать в качестве прогностического маркера возможных неблагоприятных клинических исходов и значимого критерия стратификации риска [4]. Несмотря на идентификацию сердечно-сосудистых биомаркеров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остается в значительной степени безуспешным. В то время как кардиоспецифические маркеры, включающие мозговой натрийуретический пептид (BNP), его предшественник (proBNP) и высокочувствительные тропонины (hsTn), широко используются в практической деятельности врачей, необходимость использования других биомаркеров не имеет достаточных доказательств [4–6].

В настоящее время в круг интересов ученых вошло изучение хитиназы-3-подобного белка 1 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1, YKL-40) в качестве диагностического и прогностического маркера при различной патологии. Согласно полученным данным, повышенные концентрации данного белка наблюдаются при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидном артрите, сахарном диабете (СД), панкреатите, заболеваниях печени, воспалительных заболеваниях кишечника, остром почечном повреждении, хронической болезни почек, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе и сепсисе [7–16].

Цель представленного обзора литературы — анализ актуальных экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению CHI3L1 (YKL-40) в качестве нового диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

### Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ литературных источников, включивший все релевантные публикации до 01.03.2024 г., в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, хитиназа-3-подобный белок 1, biological markers, cardiovascular diseases, CHI3L1,

YKL-40. В обзор включено 55 источников: актуальные экспериментальные, лабораторные, клинические исследования и обзоры.

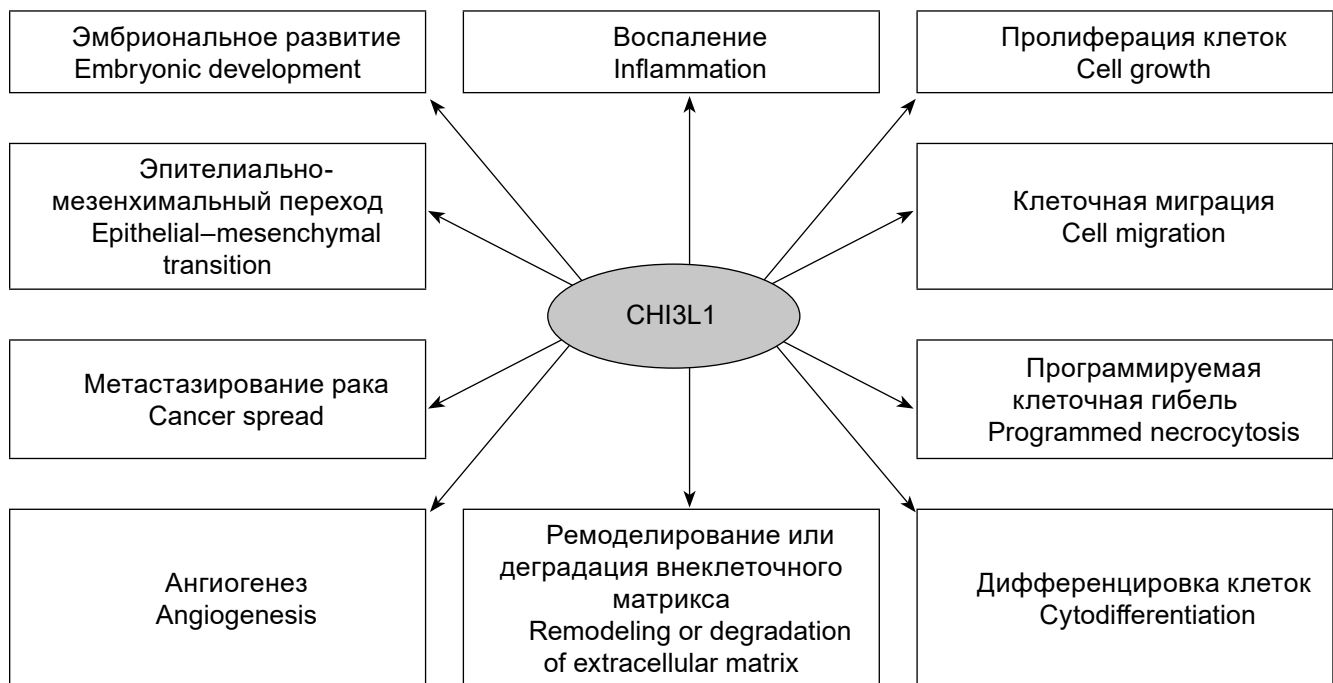
### Структура и функции YKL-40

CHI3L1 (YKL-40) относится к семейству 18-гликозил-гидролаз и имеет полипептидную цепь, состоящую из 383 аминокислот [17]. Человеческий белок назван YKL-40 из-за трех N-концевых аминокислот (тирозина (Y), лизина (K) и лейцина (L)), его молекулярная масса составляет 40 кДа [17]. Ген CHI3L1 человека расположен на хромосоме 1q31–1q32, состоящей из 7498 пар оснований и 10 экзонов [18]. Несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена CHI3L1 связаны с вариациями концентрации YKL-40 в сыворотке крови до 23% в здоровой популяции [19]. CHI3L1 не обладает хитиноподобной активностью вследствие мутаций глутаминовой кислоты [7, 15]. CHI3L1 в отличие от истинных хитиназ связывает гепарин и хитин неферментативным образом [7, 15]. Сравнение последовательностей CHI3L1 у разных видов животных показывает высокую степень сохранности [20]. CHI3L1 продуцируется множеством клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, стволовые клетки, костные клетки, синовиоциты, хондроциты, фибробластоподобные клетки, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, звездчатые клетки печени, эпителиальные клетки молочной железы и раковые клетки [18].

Интерлейкин (IL)-1, IL-13, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) усиливают экспрессию CHI3L1 [15, 21]. Экспрессия CHI3L1 также регулируется малыми некодирующими молекулами рибонуклеиновой кислоты (miR): miR-125-3p, miR-342-3p и miR-449a [15, 22, 23]. Кроме того, экспрессия CHI3L1 регулируется осью miR-449a/NOTCH1 (трансмембранный рецепторный белок человека), а взаимодействие между стабилизированным белком семейства ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) p65 и ССААТ-энхансер-связывающим белком альфа (С/ЕВР $\alpha$ ) в промоторной области гена CHI3L1 повышает экспрессию CHI3L1 [24].

Сведения о роли CHI3L1 как в норме, так и при заболеваниях до сих пор остаются неясными. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что CHI3L1, возможно, регулирует пролиферацию, дифференцировку клеток, программируемую клеточную гибель, а также участвует в эмбриональном развитии, ангиогенезе, воспалительных процессах, ремоделировании тканей, ангиогенезе, опухолевой инвазии и метастазировании (рис. 1) [15].

CHI3L1 может взаимодействовать с рецептором IL-13R $\alpha$ 2 и образовывать мультимерный комплекс CHI3L1-IL-13R $\alpha$ 2-IL-13, который впоследствии стимулирует митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК)/внеклеточную регулируемую киназу (ЕРК) и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)/протеинкиназу В (АКТ), а также сигнальные пути Wnt (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток)/ $\beta$ -катенина (белок, участвующий в клеточной адгезии и регуляции экспрессии генов) [25]. CHI3L1 не только принимает участие в модуляции реакций



**Рис. 1. Связь CHI3L1 (YKL-40) с физиологическими и патофизиологическими процессами**  
**Fig. 1. The relationship of CHI3L1 (YKL-40) with physiological and pathophysiological processes**

клеточной гибели, индуцированных окислителями, но и контролирует индуцированный пироптоз макрофагов и активацию инфламмасом (рис. 2) [25]. CHI3L1 инициирует сигнальные каскады MAPK/ERK и PI3K/AKT и регулирует пролиферацию и выживаемость клеток [15, 21]. CHI3L1 может регулировать клеточную миграцию, инвазию, ангиогенез, а также эпителиально-мезенхимальный переход (EMT); CHI3L1 конкурентно связывается с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE) (рис. 2) [26].

CHI3L1 подавляет фосфорилирование MAPK p38 и стресс-активируемой протеинкиназы (SAPKs)/N-концевой киназы Jun, ослабляет секрецию матриксной металлопептидазы 1 (MMP-1) (см. рис. 2) [15]. CHI3L1 выступает в роли координатора мембраносвязанного рецептора синдекана-1 (CD138) и мембраноассоциированного белка интегрин  $\alpha\beta3$  через цепи гепарансульфата (HS) на поверхности эндотелиальных клеток, запускает сигнальный каскад фокальной киназы адгезии (FAK) 861/MAPK/ERK1/ERK2/рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR-2) (см. рис. 2) [27]. CHI3L1 индуцирует взаимодействие между CD138 и интегрином  $\alpha\beta5$ , запускает путь от киназы фокальных контактов (FAK397) к ERK1 и ERK2, усиливает экспрессию VEGF; CHI3L1 также способен индуцировать сигнальные пути PI3K/AKT (см. рис. 2) [27]. Имеются ограниченные данные об участии CHI3L1 в эмбриональном развитии [15, 28].

### Лабораторные аспекты CHI3L1 (YKL-40)

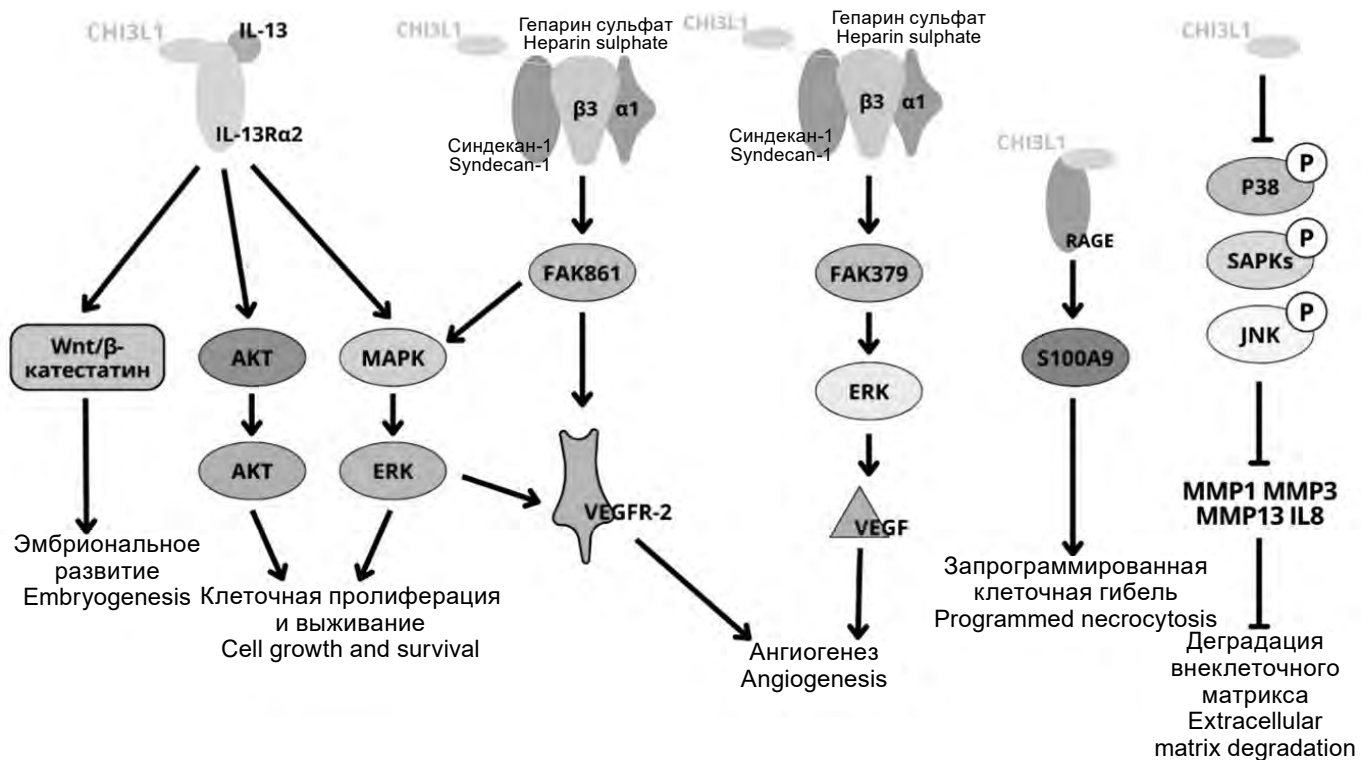
Вследствие того, что YKL-40 высвобождается из нейтрофилов в процессе коагуляции, уровень белка в сыворотке выше, чем в плазме [7]. Уровень YKL-40 в слюне

и синовиальной жидкости примерно в 2–3 раза выше, чем в сыворотке крови; концентрация YKL-40 в спинно-мозговой жидкости в 1000 раз меньше, чем в других биологических жидкостях [7, 29, 30]. Наиболее часто используется иммуоферментный метод (ИФА) определения уровня YKL-40 [7]. С недавнего времени в лабораторную практику введен магнитный иммуоанализ, в котором для обнаружения определенного анализита вместо обычных ферментов, радиоизотопов или флуоресцентных молекул в качестве меток используются магнитные шарики [7, 31].

Референсный диапазон крови для YKL-40 в здоровой популяции до сих пор неизвестен, имеются расхождения в результатах исследований. S. Wojesen и соавт. [32] определяли плазменный YKL-40 у 3130 человек в возрасте 20–80 лет. На момент взятия проб крови в 1991–1994 гг. у них не было никаких известных заболеваний, и они оставались здоровыми в течение 16-летнего периода наблюдения. У 644 участников YKL-40 был повторно измерен в образцах, взятых через 10 лет после первого забора крови. Средний уровень YKL-40 в плазме крови составлял 40 мкг/л (референсные уровни 2,5–97,5%: 14–155) без каких-либо различий между мужчинами и женщинами.

### Данные экспериментальных исследований

Y. Сао и соавт. изучали роль CHI3L1 при системном васкулите (СВ). Уровень CHI3L1 в сыворотке крови у мышей с СВ был значительно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). По сравнению с контрольной группой экспрессия CHI3L1 в коронарных артериях (КА) при СВ была выше, а экспрессия фактора фон Виллебранда (VWF) была ниже. Относительные уровни экспрессии CHI3L1, регулятора апоптоза BAX, каспазы-3 (CASP3),



**Рис. 2. Ассоциированные сигнальные пути CHI3L1:**

IL — интерлейкин; R — рецептор; AKT — протеинкиназа B; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MMP — матриксная металлопротеиназа; ERK — внеклеточная регулируемая киназа; Wnt — один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих эмбриогенез, дифференцировку клеток; VEGFR-2 — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; RAGE — рецептор конечных продуктов гликозилирования; SAPKs — стресс-активируемая протеинкиназа; FAK — киназа фокальных контактов; JNK — c-Jun-N-терминальная киназа; p38 — митоген-активируемая протеинкиназа; S100A9 — кальций-связывающий белок; β3 — адренергический рецептор; α1 — адренергический рецептор.

**Fig. 2. Associated CHI3L1 signaling pathways:**

IL — interleukin; R — receptor; Akt — protein kinase B; MAPK — mitogen-activated protein kinase; MMP — matrix metalloproteinase; ERK — extracellular signal-regulated kinase; Wnt — one of the intracellular signaling pathways that regulates embryogenesis and cell differentiation; VEGFR-2 — vascular endothelial growth factor receptor 2; RAGE — receptor for advanced glycation end products; SAPKs — stress-activated protein kinases; FAK — focal adhesion kinase; JNK — c-Jun N-terminal kinase; p38 — mitogen-activated protein kinase; S100A9 — calcium-binding protein; β3 — adrenergic receptor; α1 — adrenergic receptor.

NF-κB были значительно выше в группе СВ, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Относительные уровни экспрессии VWF, кадгерин 5 2-го типа (CD144) и регулятор апоптоза Bcl-2 были ниже в группе СВ, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у мышей с СВ уровни экспрессии CHI3L1 в сыворотке крови и КА повышаются; CHI3L1 принимает участие в апоптозе эндотелиальных клеток при воспалении [33].

L. Chen и соавт. мышам с дефицитом апополипротеина E (ApoE<sup>-/-</sup>) вводили рекомбинантный аденовирус, экспрессирующий CHI3L1. По сравнению с мышами контрольной группы уровни CHI3L1, IL-6, TNF-α, MMP-9 в сыворотке крови и размеры бляшек были значительно увеличены у мышей сверхэкспрессирующих CHI3L1. Таким образом, CHI3L1 способствует развитию атеросклероза [34].

Y. Sun и соавт. установили, что CHI3L1 способствует фиброзу миокарда посредством регуляции оси TUG1 (длинная некодирующая РНК, которая экспрессируется в сетчатке и мозге)/miR-495-3p/ETS1 (белок-фактор транскрипции, продукт гена человека ETS1, входит в семейство факторов транскрипции ETS) *in vitro* и *in vivo* [35].

X. Sun и соавт. использовали трансгенных мышей с конститутивным нокаутом и индуцируемой сверхэкс-

прессией CHI3L1, чтобы изучить его роль в моделях легочных сосудистых заболеваний, вызванных гипоксией, монохромалином и блеомицином. Во всех трех мышечных моделях легочно-сосудистых заболеваний реакции легочной гипертензии были смягчены у мышей с нулевым CHI3L1 и усилены у трансгенных мышей, которые сверхэкспрессируют CHI3L1. Наконец, одного CHI3L1 было достаточно, чтобы индуцировать пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий, ингибировать апоптоз эндотелиальных клеток легочных сосудов, вызвать потерю функции эндотелиального барьера. Эти результаты показывают, что CHI3L1 и его рецепторы играют важную роль в патофизиологии легочных сосудистых заболеваний и могут стать мишенью для их лечения [36].

Y. Deng и соавт. анализировали влияние DEX (седативное средство, высокоселективный агонист α2-адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств) при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда (MIRI). Продемонстрировано, что повышенная экспрессия miR-381-5p усиливает эффект предварительного кондиционирования DEX для защиты от MIRI на мышечных моделях путем ингибирования CHI3L1 [37].

### УКЛ-40 и сердечно-сосудистые заболевания: данные клинических исследований

К настоящему времени имеется небольшое количество клинических исследований, посвященных изучению СН13L1 (УКЛ-40) в роли биологического маркера у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Т. Ху и соавт. генотипировали 15 SNP СН13L1. Лица с генетическими вариантами rs10399931, rs1538372, rs2071580, rs2297839 и rs4950928 имели более низкие уровни СН13L1 (УКЛ-40). Генетический вариант rs10399805 был связан с более высоким уровнем СН13L1 (УКЛ-40). Лица с генотипом GA/AA rs10399805 имели риск развития артериальной гипертензии (АГ) в 1,34 раза выше по сравнению с лицами с генотипом GG ( $p = 0,05$ ). Мужчины с гетерозиготными/редкими гомозиготными генотипами rs4950928 и rs2297839 имели значительно меньший риск развития АГ по сравнению с лицами с основным гомозиготным генотипом: отношение шансов ОШ (OR) (95% доверительный интервал (CI)) составили 0,46 (0,23–0,89) и 0,49 (0,26–0,91) соответственно. Таким образом, вышеупомянутые три SNP могут повысить точность прогнозирования риска АГ. Возможно, генотипы rs10399805, rs4950928 и rs2297839 могут стать стабильными биомаркерами для прогнозирования риска АГ [38].

М. Çetin и соавт. провели одноцентровое проспективное обсервационное когортное исследование, включившее 327 пациентов с АГ. Больные находились под наблюдением в течение в среднем  $7,89 \pm 0,12$  года. Согласно полученным данным, возраст, СД и концентрация УКЛ-40 достоверно предсказывали возникновение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС, МАСЕ). Чувствительность и специфичность УКЛ-40  $> 93,5$  для прогнозирования МАСЕ составляли 71,4 и 65% соответственно с площадью под кривой (AUC) 0,723 (0,617–0,828 CI 95%,  $p < 0,001$ ). Таким образом, повышенная концентрация УКЛ-40 предсказывала возникновение МАСЕ у пациентов с АГ [39].

Согласно данным Р. Ridker и соавт., уровни УКЛ-40 были достоверно выше у женщин с АГ, СД и ожирением и умеренно коррелировали с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), триглицеридами (ТГ) и высокочувствительным С-реактивным белком (hsCRP) [40].

У. Kwon и соавт. обследовали 479 детей в возрасте 10–12 лет в рамках общепопуляционного поперечного исследования. Средние уровни УКЛ-40 в сыворотке крови были значительно выше в группах с низким уровнем ХЛПВП ( $p = 0,017$ ) и высоким уровнем ТГ ( $p = 0,010$ ). Уровни УКЛ-40 также были выше в группе с высоким индексом атерогенности (ИА) ( $p = 0,007$ ). После поправки на возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) были определены связи между уровнями УКЛ-40 и ТГ в сыворотке крови ( $p = 0,003$ ), соотношением ТГ — общий холестерин (ОХ) — ХЛПВП ( $p = 0,019$ ) и ИА ( $p = 0,012$ ). Основываясь на этих результатах, исследователи предположили, что уровень УКЛ-40 в сыворотке крови может быть полезным инструментом первоначального скрининга или ин-

дикатором последующего риска липидных нарушений, атеросклероза и ССЗ у детей и подростков с факторами риска независимо от ожирения [41].

Проспективное исследование М. Song и соавт. было направлено на анализ УКЛ-40 у 410 пациентов с ИБС (контрольная группа — 100 здоровых человек). Концентрация УКЛ-40 была выше у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Концентрация УКЛ-40 была положительно связана с гиперлипидемией ( $p = 0,014$ ), СД ( $p = 0,001$ ), уровнем глюкозы в крови натощак ( $p = 0,045$ ), С-реактивным белком (CRP) ( $p < 0,001$ ), индексом Gensini ( $p < 0,001$ ) у больных ИБС. Кроме того, повышенная концентрация УКЛ-40 была связана с повышенными уровнями TNF- $\alpha$  ( $p = 0,001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,001$ ), IL-6 ( $p < 0,001$ ) и IL-17A ( $p = 0,002$ ) у данной категории больных [42].

Ж. Zheng и соавт. изучали связь полиморфизмов гена СН13L1 с уровнем УКЛ-40 в сыворотке крови у китайских пациентов с ИБС. Три SNP (–329G>A, rs10399931; –247C>T, rs10399805; –131G>C, rs4950928) были определены у 213 пациентов со стенозом КА  $\geq 50\%$  по данным коронароангиографии (КАГ) (группа контроля — 248 здоровых лиц). У пациентов с ИБС уровень УКЛ-40 в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Не было выявлено различий в распределении аллелей, генотипов и гаплотипов между контрольной группой и пациентами с ИБС. Минорные аллели СН13L1-329G>A и –131G>C достоверно ассоциировались со снижением уровня УКЛ-40 в сыворотке крови как в контрольной группе ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), так и у пациентов с ИБС ( $p = 0,007$  и  $p < 0,001$  соответственно), в то время как для СН13L1-247C>T этого не было отмечено. Ни один из этих генетических вариантов и гаплотипов не ассоциировался с тяжестью ИБС по данным КАГ. Авторы сделали выводы, что полиморфизмы СН13L1-329G>A и –131G>C связаны с уровнем УКЛ-40 в сыворотке крови, но не с распространенностью или тяжестью ИБС [43]. Это отсутствие связи между генотипом УКЛ-40 и риском ИБС было дополнительно подтверждено американским когортным исследованием [44].

Л. Wallentin и соавт. установили 18 биомаркеров при ИБС с подтвержденной независимой связью с сердечно-сосудистой смертностью по данным анализа Борута и статистической значимостью (все  $p < 0,0001$ ) по регрессии Кокса с поправкой на клинические характеристики. Большую прогностическую информацию несут N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), отношение рисков (HR) 2,079 (95% CI 1,799–2,402), и высокочувствительный тропонин Т, (hs-TnT) HR 1,715; (95% CI 1,491–1,973). Другими белками, обладающими независимыми ассоциациями, оказались фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) — HR 1,728 (95% CI 1,527–1,955), Т-клеточный иммуноглобулин и домен 1 муцина — HR 1,555 (95% CI 1,362–1,775), ренин — HR 1,501 (95% CI 1,305–1,727), остеопротегерин (OPG) — HR 1,488 (95% CI 1,297–1,708), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) — HR 1,478

(95% CI 1,307–1,672), цистатин-С (Cys-C) — HR 1,370 (95% CI 1,243–1,510), TNFRSF10B (мембранный белок, рецептор из надсемейства рецепторов факторов некроза опухоли) — HR 1,205 (95% CI 1,131–1,285), опухолевый антиген CA-125 — HR 1,347 (95% CI 1,226–1,479), BNP — HR 1,399 (95% CI 1,255–1,561), IL-6 — HR 1,478 (95% CI 1,316–1,659), циркулирующий фактор роста гепатоцитов (HGF) — HR 1,259 (95% CI 1,134–1,396), спондин-1 (F-spondin) — HR 1,295 (95% CI 1,156–1,450), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) — HR 1,349 (95% CI 1,237–1,472), CHI3L1 (YKL-40) — HR 1,284 (95% CI 1,129–1,461), рецептор фактора некроза опухоли 1 (TNF-R1) — HR 1,486 (95% CI 1,307–1,689) и аденомедуллин (AM) — HR 1,750 (95% CI 1,490–2,056). Таким образом, профили уровней нескольких биомаркеров крови, в том числе и CHI3L1 (YKL-40), могут быть полезны для идентификации различных патофизиологических путей, связанных с повышенным риском смерти у пациентов с ИБС [45].

Целью исследования С. Fang и соавт. было изучение роли YKL-40 и TNF- $\alpha$  в диагностике инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) (120 пациентов, контрольная группа — 81 пациент с нормальной КАГ). Сывороточные уровни YKL-40 и TNF- $\alpha$  в группе ИМпST были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Выявлена значимая положительная корреляция между уровнями YKL-40, TNF- $\alpha$  и TnI в сыровотке крови у пациентов с ИМпST. Установлено, что сывороточные уровни YKL-40 и TNF- $\alpha$  являются независимыми факторами риска развития ИМпST. AUC сывороточного YKL-40 для прогнозирования возникновения ИМпST составила 0,704. AUC сывороточного TNF- $\alpha$  для прогнозирования возникновения ИМпST составила 0,852. AUC сывороточного TnI для прогнозирования возникновения ИМпST составила 0,875 [46].

В проспективное исследование, проведенное У. Тап и соавт., были включены 358 пациентов с ИМпST. Были проанализированы основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) и общее время выживаемости. Баллы по шкале GRACE ( $p < 0,001$ ) и уровни YKL-40 ( $p < 0,001$ ), матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9) ( $p < 0,001$ ) и CRP ( $p < 0,001$ ) были значительно выше у умерших пациентов по сравнению с теми, кто выжил. Уровни CRP ( $p = 0,007$ ) и MMP-9 ( $p = 0,022$ ) были значительно выше в группе с высоким YKL-40. Баллы по шкале GRACE также были значительно повышены ( $p = 0,011$ , 95% CI от  $-9,7$  до  $-1,3$ ). Кумулятивные показатели MACE и показатели сердечной смертности были значительно выше в группе с высоким уровнем YKL-40 ( $p < 0,001$ , 95% CI 1,9–8,2). Продолжительность жизни была значительно больше у пациентов с более низким уровнем YKL-40 ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, повышенные уровни YKL-40 положительно коррелируют с уровнями CRP и MMP-9 и связаны с клиническими исходами, включая MACE и 6-месячную выживаемость у пациентов с ИМпST [47].

Исследование L. Yang и соавт. включило 324 пациента с острым ИМпST, которым было проведено первичное

чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Период наблюдения пациентов составил 24 мес. Конечной точкой были MACE, включая смерть от всех причин, повторный ИМ и госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН). Пациенты с повышенным уровнем YKL-40 в сыровотке крови ( $\geq 126,8$  нг/мл) были старше, курили, страдали СД 2-го типа, имели высокий класс по шкале Killip, многососудистое поражение по данным КАГ, повышенные уровни глюкозы, ТГ и высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) и сниженные уровни ХЛПВП. В течение периода наблюдения частота MACE была заметно выше в группах с высоким, чем в группах с низким YKL-40 (28,4% против 11,1%,  $p < 0,001$ ). Повышенные уровни YKL-40 были связаны со снижением выживаемости без MACE (логарифмический ранг  $p < 0,001$ ). Высокий уровень YKL-40 в сыровотке крови был независимым предиктором MACE (отношение рисков (HR) 1,65; 95% CI: 1,14–2,39;  $p = 0,008$ ). Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали, что сывороточный YKL-40 может использоваться в качестве биомаркера для прогнозирования отдаленного результата после ЧКВ у пациентов с ИМпST [48].

Е. Vouwens и соавт. наблюдали 263 амбулаторных пациента с хронической СН (ХСН) в течение в среднем 2,2 (1,4–2,5) года. Первичная конечная точка (ПКТ) (сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу СН, трансплантации сердца и имплантации вспомогательного механического устройства левого желудочка) была достигнута у 70 пациентов. Уровни мембранного белка из группы гликопротеиновых рецепторов с лектином типа С (ClqR), кадгерина 5 (CDH5), YKL-40, рецептора 4 эфрина типа В (EPHB4), молекулы межклеточной адгезии-2 (ICAM-2) и А узловой молекулы адгезии (JAM-A) независимо ассоциировалась с ПКТ. Уровень YKL-40 оказался самым сильным предиктором с HR (95% CI) 2,27 (1,66–3,16) на стандартное отклонение, за ним следовали JAM-A (2,10; 1,42–3,23) и ClqR (1,90; 1,36–2,72). Таким образом, YKL-40 сильно и независимо связан с клиническим исходом у пациентов с ХСН [49].

G. Bolla и соавт. оценивали концентрации карбоксинтерминального пропептида проколлагена I типа (PICP), YKL-40, альдостерона (ALD), активность ренина плазмы (PRA), а также ЭхоКГ показатели у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (HFrEF) до и после лечения сакубитрилом/валсартаном (S/V). Исследование включило 26 пациентов с HFrEF. ЭхоКГ и биомаркеры крови оценивали на исходном уровне, через 30 и 60 дней лечения S/V. Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) снизились с  $126 \pm 15$  до  $113 \pm 4$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и с  $77 \pm 11$  до  $72 \pm 9$  мм рт. ст. ( $p = 0,005$ ) соответственно в конце исследования. При этом ФВ ЛЖ увеличилась на 22,8% с  $29,5 \pm 5\%$  до  $36 \pm 5\%$ , а индексированный конечный систолический объем ЛЖ снизился на 12% с  $38,6 \pm 8,7$  мл/м<sup>2</sup> до  $34,0 \pm 10,0$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ). Концентрации PICP, YKL-40, ALD и PRA снизились на  $-42,2\%$ ,  $-46,8\%$ ,  $-79,1\%$  и  $-76,7\%$  соответственно

( $p < 0,001$  для всех), причем снижение было значимым уже на 30 день лечения S/V. Достоверных изменений электролитов и креатинина крови в ходе исследования не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Таким образом, снижение уровней изучаемых лабораторных маркеров на фоне лечения S/V связано с улучшением показателей у пациентов с HRrEF [50].

G. Volla и соавт. анализировали концентрации YKL-40 в сыворотке крови у пациентов с тяжелым аортальным стенозом (АС) ( $n = 572$ ) и у пациентов с умеренным АС ( $n = 67$ ). Было обнаружено, что у пациентов с АС наблюдалась повышенная концентрация YKL-40 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми (медиана 109 против 34 нг/мл,  $p < 0,001$ ), но концентрации YKL-40 не были связаны со степенью тяжести АС. Высокие концентрации YKL-40 (квартиль 4) были связаны с долгосрочной (медиана наблюдения 4,7 года) смертностью от всех причин (скорректированный коэффициент риска 1,93 (95% CI 1,37–2,73),  $p < 0,001$ ). Таким образом, концентрации YKL-40 повышены при АС и ассоциируются со смертностью, но не со степенью тяжести данного заболевания [51].

Весьма интересны данные экспериментально-клинического исследования, проведенного H. Tap и соавт. В данном исследовании изучали характер экспрессии и функцию miR-30a-5p при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Относительные уровни экспрессии miRNA-30a-5p в плазме крови были достоверно повышены у пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми людьми. Экспрессия miR-30a-5p была значительно снижена, в то время как экспрессия YKL-40 была значительно повышена в эндотелиальных клетках легочной артерии человека, подвергшихся гипоксии (НРАЕС). Сверхэкспрессия miR-30a-5p ингибировала апоптоз в этих клетках. Миметик miR-30a-5p снижал экспрессию YKL-40. Сверхэкспрессия YKL-40 частично уменьшала влияние miR-30a-5p на пролиферацию и апоптоз в эндотелиальных клетках легочной артерии человека, подвергшихся гипоксии. Эти данные показали, что miR-30a-5p способствует росту клеток и ингибирует апоптоз в условиях гипоксии, нацеливаясь на YKL-40. Таким образом, ось miR-30a-5p/YKL-40 может стать потенциальной мишенью для разработки новых методов лечения ЛАГ [52].

V. Kerget и соавт. изучали роль YKL-40 при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В исследование были включены 100 человек (80 пациентов с ТЭЛА и 20 здоровых людей из контрольной группы). Пациенты с ТЭЛА были разделены на четыре группы: пациенты высокого риска ( $n = 20$ ), пациенты высокого промежуточного риска ( $n = 20$ ), пациенты низкого промежуточного риска ( $n = 20$ ) и пациенты низкого риска ( $n = 20$ ). Уровни Tn-I были значительно выше в группах высокого и высокого промежуточного риска по сравнению с другими группами ( $p < 0,001$ ), но существенно не различались между пациентами из групп высокого и высокого промежуточного риска ( $p = 0,09$ ). Уровень YKL-40 был значительно выше в группе ТЭЛА высокого риска, чем в группе высокого промежуточного риска ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение

YKL-40 227,2 нг/мл для пациентов с ТЭЛА высокого риска имело чувствительность 85% и специфичность 70%. Таким образом, YKL-40 может оказаться важным биомаркером при принятии решений относительно раннего тромболитического лечения у пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточного риска [53].

P. Fiedorczuk и соавт. определяли уровни YKL-40, остеопротегерина (OPG) и кардиотропина-1 (СТ-1) у 52 лиц с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) (группа контроля — 28 здоровых людей). Концентрации YKL-40 и СТ-1 в сыворотке и плазме крови были выше у лиц с СОАС, а концентрации OPG были ниже по сравнению с контрольной группой [54]. Согласно данным J. Cai и соавт. (74 пациента с СОАС, 20 здоровых человек в качестве контрольной группы), у пациентов с СОАС наблюдалось значительное увеличение уровней гиалурононовой кислоты (НА), коллагена 4-го типа (COL4) и YKL-40 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровни НА, COL4 и YKL-40 положительно коррелировали с индексом апноэ-гипопноэ (АНИ) и отрицательно с показателем сатурации кислорода в крови [55]. Таким образом, указанные исследования говорят о диагностической способности YKL-40 у лиц с СОАС.

## Заключение

В настоящее время мы имеем высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего необходимо создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. В представленном обзоре литературы проведен анализ работ, посвященных изучению CN13L1 (YKL-40) при сердечно-сосудистой патологии. Концентрация YKL-40 в крови увеличивается с возрастом, некоторые SNP ответственны за 23% вариаций сывороточной концентрации YKL-40 в здоровой популяции, и из-за расхождения в результатах многочисленных исследований референсный диапазон YKL-40 в крови у здоровой популяции все еще остается спорным. На момент написания этой статьи накоплено не так много клинических и экспериментальных данных о влиянии YKL-40 на сердечно-сосудистую систему. Согласно результатам этих исследований, YKL-40 является перспективной молекулой, обладающей диагностическим и прогностическим потенциалом при ССЗ. Ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможность его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии YKL-40, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. GBD-NHLBI-JACC Global burden of cardiovascular diseases writing group. Global burden of cardiovas-

- cular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Deng P., Fu Y., Chen M., Wang D., Si L. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int. J. Equity Health.* 2023;22(1):164. DOI: 10.1186/s12939-023-01988-2
3. Silva S., Fatumo S., Nitsch D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2024;13(1):29. DOI: 10.1186/s13643-023-02442-8
4. Kim S.J., Mesquita F.C.P., Hochman-Mendez C. New biomarkers for cardiovascular disease. *Tex. Heart Inst. J.* 2023;50(5):e238178. DOI: 10.14503/THIJ-23-8178
5. Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды — маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология.* 2007;1–2:126–136. [Goluhova E.Z., Teryaeva N.B., Alieva A.M. Natriuretic peptides — markers and prognostic factors in chronic heart failure. *Kreativnaya kardiologiya.* 2007;1–2:126–136. (In Russian)].
6. Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2007;47(1):45–51. [Goluhova E.Z., Alieva A.M. Clinical significance of determination of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2007;47(1):45–51. (In Russian)].
7. Blazevic N., Rogic D., Pelajic S., Miler M., Glavcic G., Ratkajec V. et al. YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2024;34(1):010502. DOI: 10.11613/BM.2024.010502
8. Zhang Y., Tian J., Ni J., Wei M., Li T., Shi J. Peripheral blood and cerebrospinal fluid levels of YKL-40 in alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Sci.* 2023;13(10):1364. DOI: 10.3390/brainsci13101364
9. Specjalski K., Romantowski J., Niedoszytko M. YKL-40 as a possible marker of neutrophilic asthma. *Front Med. (Lausanne).* 2023;10:1115938. DOI: 10.3389/fmed.2023.1115938
10. Albeltagy E.S., Abdul-Mohymen A.M., Taha D.R.A. Early diagnosis of acute kidney injury by urinary YKL-40 in critically ill patients in ICU: a pilot study. *Int. Urol. Nephrol.* 2020;52:351–61. DOI: 10.1007/s11255-019-02364-2
11. Tizaoui K., Yang J.W., Lee K.H., Kim J.H., Kim M., Yoon S. et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(9):3731–3746. DOI: 10.7150/ijbs.67587
12. Deng Y., Li G., Chang D., Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2020;511:40–46. DOI: 10.1016/j.cca.2020.09.035
13. Luo W., Zhang L., Sheng L., Zhang Z., Yang Z. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021;13(1):6. DOI: 10.1186/s13098-021-00624-9
14. Ünal Çetin E., Kamiş F., Çetin A.U., Beyazit Y., Kekilli M. Serum chitotriosidase and YKL-40 in acute pancreatitis: Reliability as prognostic marker for disease severity and correlation with inflammatory markers. *Turk. J. Med. Sci.* 2021;51:3038–46. DOI: 10.3906/sag-2106-59
15. Wang S., Hu M., Qian Y., Jiang Z., Shen L., Fu L., Hu Y. CHI3L1 in the pathophysiology and diagnosis of liver diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2020;131:110680. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110680
16. Yu J.E., Yeo I.J., Han S.B., Yun J., Kim B., Yong Y.J. et al. Significance of chitinase-3-like protein 1 in the pathogenesis of inflammatory diseases and cancer. *Exp. Mol. Med.* 2024. DOI: 10.1038/s12276-023-01131-9
17. Mazur M., Zielińska A., Grzybowski M.M., Olczak J., Fichna J. Chitinases and chitinase-like proteins as therapeutic targets in inflammatory diseases, with a special focus on inflammatory bowel diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):6966. DOI: 10.3390/ijms22136966
18. Zhao T., Su Z., Li Y., Zhang X., You Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023;5(1):201. DOI: 10.1038/s41392-020-00303-7
19. Kjaergaard A.D., Nordestgaard B.G., Johansen J.S., Bojesen S.E. Observational and genetic plasma YKL-40 and cancer in 96,099 individuals from the general population. *Int. J. Cancer.* 2015;137:2696–704. DOI: 10.1002/ijc.29638
20. Zhao H., Huang M., Jiang L. Potential roles and future perspectives of chitinase 3-like 1 in macrophage polarization and the development of diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16149. DOI: 10.3390/ijms242216149
21. Yeo I.J., Lee C.K., Han S.B., Yun J., Hong J.T. Roles of chitinase 3-like 1 in the development of cancer, neurodegenerative diseases, and inflammatory diseases. *Pharmacol. Ther.* 2019;203:107394. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107394
22. Liu W., Yang Y.J., An Q. LINC00963 Promotes ovarian cancer proliferation, migration and EMT via the miR-378g/CHI3L1 axis. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:463–473. DOI: 10.2147/CMAR.S229083
23. Kim K.C., Yun J., Son D.J., Kim J.Y., Jung J.K., Choi J.S. et al. kim y.r., song j.k., kim s.y., kang s.k., shin d.h., roh y.s., han s.b., hong j.t. Suppression of metastasis through inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1. *Theranostics.* 2018;8(16):4409–4428. DOI: 10.7150/thno.26467
24. Sarma N.J., Tiriveedhi V., Subramanian V., Shenoy S., Crippin J.S., Chapman W.C., Mohanakumar T. Hepatitis C virus mediated changes in miRNA-449a modulates inflammatory biomarker YKL40 through components of the NOTCH signaling pathway. *PLoS One.* 2012;7(11):e50826. DOI: 10.1371/journal.pone.0050826
25. He C.H., Lee C.G., Dela Cruz C.S., Lee C.M., Zhou Y., Ahangari F. et al. Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor  $\alpha 2$ . *Cell Rep.* 2013;4(4):830–41. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.07.032
26. Low D., Subramaniam R., Lin L., Aomatsu T., Mizoguchi A., Ng A. et al. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9. *Oncotarget.* 2015;6(34):36535–50. DOI: 10.18632/oncotarget.5440
27. Francescone R.A., Scully S., Faibish M., Taylor S.L., Oh D., Morral L. et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma. *J. Biol. Chem.* 2011;286(17):15332–43. DOI: 10.1074/jbc.M110.212514
28. George L., Mitra A., Thimraj T.A., Irmiler M., Vishweswaraiah S., Lunding L. et al. Transcriptomic analysis comparing mouse strains with extreme total lung capacities identifies novel candidate genes for pulmonary function. *Respir. Res.* 2017;18(1):152. DOI: 10.1186/s12931-017-0629-3
29. Parkin G.M., Kim S., Mikhail A., Malhas R., McMillan L., Hollearn M. et al. Associations between saliva and plasma cytokines in cognitively normal, older adults. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023;35:117–26. DOI: 10.1007/s40520-022-02292-9
30. Llorens F., Thüne K., Tahir W., Kanata E., Diaz-Lucena D., Xanthopoulos K. et al. YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. *Mol. Neurodegener.* 2017;12:83. DOI: 10.1186/s13024-017-0226-4
31. Schmalenberg M., Beaudoin C., Bulst L., Steubl D., Luppä P.B. Magnetic bead fluorescent immunoassay for the rapid detection of the novel inflammation marker YKL40 at the point-of-care. *J. Immunol. Methods.* 2015;427:36–41. DOI: 10.1016/j.jim.2015.09.004
32. Bojesen S.E., Johansen J.S., Nordestgaard B.G. Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. *Clin. Chim. Acta.* 2011;412(9–10):709–12. DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.022
33. Cao Y., Gao S., Luo G., Zhao S.Y., Tang Y.Q., Du Z.H., Pan S.L. Role and mechanisms of CHI3L1 in coronary artery lesions in a mouse model of Kawasaki disease-like vasculitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2023;25(12):1227–1233. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309080
34. Chen L., Zheng J., Xue Q., Zhao Y. YKL-40 promotes the progress of atherosclerosis independent of lipid metabolism in apolipoprotein E-/- mice fed a high-fat diet. *Heart Vessels.* 2019;34(11):1874–1881. DOI: 10.1007/s00380-019-01434-w
35. Sun Y., Shan X., Guo J., Liu X., Ma D. CHI3L1 promotes myocardial fibrosis via regulating lncRNA TUG1/miR-495-3p/ETS1 axis. *Apoptosis.* 2023;28(9–10):1436–1451. DOI: 10.1007/s10495-023-01859-9
36. Sun X., Nakajima E., Norbrun C., Sorkhdini P., Yang A.X., Yang D. et al. Chitinase 3 like 1 contributes to the development of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *JCI Insight.* 2022;7(18):e159578. DOI: 10.1172/jci.insight.159578
37. Deng Y., Cai L., Wang F., Huang J., Wang H., Li L., Lv H. Upregulated microRNA-381-5p strengthens the effect of dexmedetomidine preconditioning to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury in mouse models by inhibiting CHI3L1. *Int. Immunopharmacol.* 2021;92:107326. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107326
38. Xu T., Zheng X., Wang A., Guo Z., Zhang Y. Association of CHI3L1 gene variants with YKL-40 levels and hypertension incidence: A population-based nested case-control study in China. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(2):919–924. DOI: 10.1111/jcmm.16148

39. Çetin M., Erdoğan T., Kırış T., Özer S., Çinier G., Emlek N., Durak H., Şatıroğlu Ö. Elevated serum YKL40 level is a predictor of MACE during the long-term follow up in hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens.* 2020;42(3):271–274. DOI: 10.1080/10641963.2019.1632342
40. Ridker P.M., Chasman D.I., Rose L., Loscalzo J., Elias J.A. Plasma levels of the proinflammatory chitin-binding glycoprotein YKL-40, variation in the chitinase 3-like 1 gene (CHI3L1), and incident cardiovascular events. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(3):e000897. DOI: 10.1161/JAHA.114.000897
41. Kwon Y., Kim J.H., Ha E.K., Jee H.M., Baek H.S., Han M.Y., Jeong S.J. Serum YKL-40 Levels Are Associated with the Atherogenic Index of Plasma in Children. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8713908. DOI: 10.1155/2020/8713908
42. Song M., Zhang G., Shi H., Zhu E., Deng L., Shen H. Serum YKL-40 in coronary heart disease: linkage with inflammatory cytokines, artery stenosis, and optimal cut-off value for estimating major adverse cardiovascular events. *Front Cardiovasc. Med.* 2023;10:1242339. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1242339
43. Zheng J.L., Lu L., Hu J., Zhang R.Y., Zhang Q., Chen Q.J., Shen W.F. Genetic polymorphisms in chitinase 3-like 1 (CHI3L1) are associated with circulating YKL-40 levels, but not with angiographic coronary artery disease in a Chinese population. *Cytokine.* 2011;54:51–5. DOI: 10.1016/j.cyto.2010.12.018
44. Dieden A., Malan L., Mels C.M.C., Lammertyn L., Wentzel A., Nilsson P.M., Gudmundsson P., Jujic A., Magnusson M. Exploring biomarkers associated with deteriorating vascular health using a targeted proteomics chip: The SABPA study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25936. DOI: 10.1097/MD.00000000000025936
45. Wallentin L., Eriksson N., Olszowka M., Grammer T.B., Hagström E., Held C. et al. Plasma proteins associated with cardiovascular death in patients with chronic coronary heart disease: A retrospective study. *PLoS Med.* 2021;18(1):e1003513. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003513
46. Fang C., Chen Z., Zhang J., Pan J., Jin X., Yang M., Huang L. The value of serum YKL-40 and TNF- $\alpha$  in the diagnosis of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol. Res Pract.* 2022;2022:4905954. DOI: 10.1155/2022/4905954
47. Tan Y., Ji X., Mo Z., Zhou Y. Serum YKL-40 positively correlates with MMP-9 and CRP in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction following emergency treatment. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e17950. DOI: 10.1097/MD.00000000000017950
48. Yang L., Dong H., Lu H., Liao Y., Zhang H., Xu L. et al. Serum YKL-40 predicts long-term outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14920. DOI: 10.1097/MD.00000000000014920
49. Bouwens E., van den Berg V.J., Akkerhuis K.M., Baart S.J., Caliskan K., Brugts J.J. et al. Circulating biomarkers of cell adhesion predict clinical outcome in patients with chronic heart failure. *J. Clin. Med.* 2020;9(1):195. DOI: 10.3390/jcm9010195
50. Bolla G.B., Fedele A., Faggiano A., Sala C., Santangelo G., Carugo S. Effects of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022;22(1):217. DOI: 10.1186/s12872-022-02647-0
51. Arain F., Abraitte A., Bogdanova M., Solberg O.G., Michelsen A.E., Lekva T. et al. YKL-40 (Chitinase-3-Like Protein 1) Serum Levels in aortic stenosis. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(10):e006643. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006643
52. Tan H., Yao H., Lie Z., Chen G., Lin S., Zhang Y. MicroRNA-30a-5p promotes proliferation and inhibits apoptosis of human pulmonary artery endothelial cells under hypoxia by targeting YKL-40. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(1):236–244. DOI: 10.3892/mmr.2019.10251
53. Kerget B., Özkan H.B., Afşin D.E., Koçak A.O., Laloglu E., Uçar E.Y., Sağlam L. Evaluation of serum YKL-40 level among clinical risk scores for early mortality in acute pulmonary thromboembolism. *Clin. Biochem.* 2022;108:20–26. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.07.003
54. Fiedorczuk P., Olszewska E., Rogalska J., Brzóska M.M. Osteoprotegerin, Chitinase 3-like Protein 1, and Cardiotrophin-1 as Potential Biomarkers of Obstructive Sleep Apnea in Adults — A Case-Control Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2607. DOI: 10.3390/ijms24032607
55. Cai J., Lyu X., Huang P., Li S., Chen R., Chen Z. et al. Increased levels of CHI3L1 and HA are associated with higher occurrence of liver damage in patients with obstructive sleep apnea. *Front Med. (Lausanne).* 2022;9:854570. DOI: 10.3389/fmed.2022.854570

Поступила 01.03.2024

Принята в печать 26.03.2024

**Информация об авторах**

*Алиева Амина Магомедовна* — канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>, eLibrary SPIN: 2749-6427

*Валиев Рамиз Камрадинович* — канд. мед. наук, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинава ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>, SPIN: 2855-2867

*Байкова Ирина Евгеньевна* — канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>, SPIN: 3054-8884

*Теплова Наталья Вадимовна* — д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

*Шнахова Лидия Мухамедовна* — врач, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>

*Сарыев Мухаммет Нурыевич* — врач, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинава ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>, SPIN: 9343-8485

*Котикова Ирина Александровна* — студентка, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>, SPIN: 1423-7300

*Никитин Игорь Геннадиевич* — д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, SPIN: 3595-1990

**Information about the authors**

*Amina M. Alieva* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>, eLibrary SPIN: 2749-6427

*Ramiz K. Valiev* — Candidate of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov, <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>, SPIN: 2855-2867

*Irina E. Baykova* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>, SPIN: 3054-8884

*Natalia V. Teplova* — Doctor of Medical Sciences, Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

*Lidiya M. Shnakhova* — Doctor of Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>

*Mukhammet N. Saryev* — doctor, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov, <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>, SPIN: 9343-8485

*Irina A. Kotikova* — student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>, SPIN: 1423-7300

*Igor G. Nikitin* — Doctor of Medical Sciences, Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, SPIN: 3595-1990

Паценко М.Б.<sup>1</sup>, Глотко В.Л.<sup>1</sup>, Широков Е.А.<sup>2</sup>, Гайворонский И.Н.<sup>1</sup>

## ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» в г. Москве, Минобороны России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

На основании анализа литературных данных освещены вопросы неврологических осложнений после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Существует мало доказательств прямого механизма нейротоксичности и нейротоксичности вируса SARS-CoV-2. Обсуждаются различные механизмы проникновения коронавирусов в головной мозг — антероградный и ретроградный, нейрональное распространение, транскрипционный и гематогенный пути. Ретроградный/антероградный транспорт и транссинаптический перенос вируса подтверждены исследованиями *in vitro*. Проникновение вируса в центральную нервную систему возможно также путем распространения по периферическим нервам, например, по блуждающему, который иннервирует легкие и кишечник. Есть несколько возможных механизмов распространения SARS-CoV-2 через гематоэнцефалический барьер: циркуляция вирусных частиц в кровотоке, вирусный трансцитоз через эндотелиальные клетки сосудов и капилляров, инфицирование вирусами лейкоцитов и перенос ими вирусов сквозь гематоэнцефалический барьер. Гипоксия, вызванная цитокиновым штормом, и респираторный дистресс приводят к нарушению метаболизма мозга и развитию неврологических осложнений. **Цель работы.** Анализ данных литературы по изучению ранних и отдаленных проявлений неврологических нарушений и болезней при новой коронавирусной инфекции, постковидном синдроме (long COVID-19), а также после вакцинации. **Результаты.** Среди большого количества нарушений нервной системы выделяют пять основных видов с длительно существующими неврологическими осложнениями, связанных с COVID-19: 1) энцефалопатии с делирием/психозом; 2) воспалительные синдромы центральной нервной системы; 3) ишемические инсульты; 4) периферические невропатии, в частности, синдром Гиена–Барре и плечевые плексопатии; 5) другие расстройства центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19; вирус SARS-CoV-2; нейротоксичность; неврологические осложнения COVID-19.

**Для цитирования:** Паценко М.Б., Глотко В.Л., Широков Е.А., Гайворонский И.Н. Патогенез поражений нервной системы и клинические синдромы новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):707–713.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-707-713>

**Для корреспонденции:** Глотко Владимир Леонидович — e-mail: [vladimir.glatko@yandex.ru](mailto:vladimir.glatko@yandex.ru)

Mikhail B. Patsenko<sup>1</sup>, Vladimir L. Glotko<sup>1</sup>, Evgeniy A. Shirokov<sup>2</sup>, Ivan N. Gaivoronskii<sup>1</sup>

## PATHOGENESIS OF NERVOUS SYSTEM LESIONS AND CLINICAL SYNDROMES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia

Based on the analysis of literature data, the issues of neurological complications after the new coronavirus infection COVID-19 are highlighted. There is little evidence for a direct mechanism for the neuroinvasiveness and neurotoxicity of the SARS-CoV-2 virus. Various mechanisms of coronavirus penetration into the brain are discussed - anterograde and retrograde, neuronal spread, transcriptional and hematogenous pathways. Retrograde/anterograde transport and transsynaptic transfer of the virus have been confirmed by *in vitro* studies. Penetration of the virus into the central nervous system is also possible by spreading through peripheral nerves, for example, along the vagus nerve, which innervates the lungs and intestines. There are several possible mechanisms for the spread of SARS-CoV-2 across the blood-brain barrier: circulation of viral particles in the bloodstream, viral transcytosis through endothelial cells of blood vessels and capillaries, infection of leukocytes by viruses and transfer of viruses through the blood-brain barrier. Hypoxia caused by cytokine storm and respiratory distress lead to disruption of brain metabolism and the development of neurological complications. **Aim.** Analysis of literature data on the study of early and long-term manifestations of neurological disorders and diseases during a new coronavirus infection, post-Covid syndrome (long COVID-19), as well as after vaccination. **Results.** Among the large number of nervous system disorders, there are five main types with long-term neurological complications associated with COVID-19: 1) encephalopathy with delirium/psychosis; 2) inflammatory syndromes of the central nervous system; 3) ischemic strokes; 4) peripheral neuropathies, in particular Guillain–Barre syndrome and brachial plexopathies; 5) other disorders of the central nervous system.

**Key words:** new coronavirus infection, COVID-19; SARS-CoV-2 virus; neurotoxicity; neurological complications of COVID-19.

**For citation:** Patsenko M.B., Glotko V.L., Shirokov E.A., Gaivoronskii I.N. Pathogenesis of nervous system lesions and clinical syndromes of the new coronavirus infection COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):707–713.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-707-713>

**For correspondence:** Glotko Vladimir L. — e-mail: [vladimir.glatko@yandex.ru](mailto:vladimir.glatko@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 является представителем семейства коронавирусов, поражающих людей. Из 7 вирусов 4 (NL63-CoV, HKU1-CoV, 229e-CoV и OC43-CoV) обычно вызывают симптомы простуды, а SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 — пандемии (SARS-в 2002 и 2003 гг., MERS — в 2012 г.). Пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19) связывают с вирусом SARS-CoV-2 [1].

SARS-CoV-2 — это  $\beta$ -коронавирус, который имеет около 80% аминокислотных последовательностей, идентичных таковым SARS-CoV, и 50% аминокислотных последовательностей, идентичных таковым MERS-CoV [2]. Как и SARS-CoV, SARS-CoV-2 связывается с ферментативным доменом рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2), представленного на поверхности многих типов клеток организма (альвеолярные клетки, эпителиальные клетки кишечника, эндотелиальные клетки сосудов и почек, иммунные клетки (моноциты/макрофаги, лимфоциты), нейроэпителиальные клетки (нейроны) [3, 4]. После связывания шипового протеина вируса (S) с рецептором ACE-2 происходит проникновение вируса в клетку, механизм которого окончательно не выяснен [5, 6, 7]. SARS-CoV-2, несмотря на сходство с другими «ковидными» вирусами, демонстрирует отличия от них, обусловленные большим родством связывания с рецептором ACE-2 [8]. Предполагают, что S-протеин SARS-CoV-2 более положительно заряжен, чем такой у SARS-CoV, а интерфейс связывания ACE-2 имеет отрицательный электростатический потенциал. Электростатическая разница обеспечивает более сильное взаимодействие между этими белками [9, 10]. Вероятно, повышенная аффинность связывания S-протеина может вызвать более высокую вирулентность SARS-CoV-2 [11, 12].

Известно, что коронавирусы не всегда поражают только дыхательную систему. Они также способны критически воздействовать и на центральную нервную систему (ЦНС), что приводит к неврологическим нарушениям и заболеваниям. Однако нет доказательств прямого механизма нейроинвазивности и нейротоксичности SARS-CoV-2 [13]. Помимо системных симптомов болезни, таких как кашель, лихорадка, учащенное дыхание, пациенты могут иметь неврологические нарушения (головная боль, головокружение, гипосмия, миалгия, атаксия и судороги) [14, 15, 17]. Имеется большое количество сообщений об отеке мозга, частичной нейродегенерации и энцефалите в тяжелых случаях COVID-19 [13, 16, 18].

**Цель работы.** Анализ данных литературы по изучению ранних и отдаленных проявлений неврологических нарушений и болезней при новой коронавирусной инфекции, постковидном синдроме (long COVID-19), а также после вакцинации.

Нейроинвазивная способность продемонстрирована для большинства  $\beta$ -коронавирусов (SARS-CoV [19], MERS-CoV [20], 229e-CoV [21], OC43-CoV [22] и HEV [23]). Механизмы нейроинвазии SARS-CoV-2 окончательно не выяснены, но, учитывая высокое сходство вирусов и общие пути заражения (например, у SARS-CoV),

аналогичный путь проникновения вируса в мозг может быть характерным и для SARS-CoV-2 [24]. В случае инфекции SARS-CoV-2 гипосмия является одним из частых симптомов [16], указывающим на обонятельную дисфункцию, вероятно, из-за инфекции нейрональных и не-нейрональных клеток в обонятельной системе, а также черепных нервов [25, 26].

Предполагают различные механизмы проникновения коронавирусов в мозг, в частности, антероградный и ретроградный, нейрональное расширение, транскрипционный [8, 16, 19, 27] и гематогенный [28] путь. Ретроградный/антероградный транспорт и трансинаптический перенос вируса подтверждены исследованиями *in vitro*, в которых SARS-CoV-2 обнаружен в соме нейронов и нейритах с использованием органоидов головного мозга человека [29]. SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС через обонятельные рецепторные клетки, которые проходят через пластинку решетчатой кости, контактируя с нейронами второго порядка сферических клубочков [28]. Прохождение вируса по обонятельному нерву сквозь пластинку решетчатой кости получило название «транскрипционный путь». Попав в обонятельную луковицу, коронавирус может распространяться в кору и другие мозговые структуры, в частности, гиппокамп и спинной мозг [23, 29]. Также предполагают, что вирус может проникать в ЦНС, распространяясь по периферическим нервам, например, по блуждающему, который иннервирует легкие и кишечник [28]. Однако прямые доказательства распространения SARS-CoV-2 по блуждающему нерву отсутствуют. Следует провести дополнительные исследования в этом направлении.

Широко обсуждается гематогенный путь проникновения вируса в мозг. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — один из самых частых путей проникновения вирусов в ЦНС [58]. Существует несколько возможных механизмов распространения SARS-CoV-2 через ГЭБ: циркуляция вирусных частиц в кровотоке [27, 29], вирусный транцитоз сквозь эндотелиальные клетки сосудов и капилляров, инфицирование вирусами лейкоцитов и перенос ими вирусов сквозь ГЭБ — хорошо описанный механизм, получивший название «тройной конь» [30], и характерный для многих других вирусов. Вирус, попадая в сосуды, заносится в мозг, и внутри микрососудов происходит связывание вирусного S-протеина и рецептора ACE-2 на эндотелии капилляров, что приводит к переносу вируса сквозь базолатеральную мембрану [8, 31]. Структурный анализ показал, что вирусоподобные частицы активно проходят сквозь эндотелиальные клетки капилляров головного мозга, это дает основание предположить, что гематогенный путь является наиболее вероятным путем проникновения SARS-CoV-2 [4]. Кроме того, SARS-CoV-2 вызывает системную воспалительную реакцию и цитокиновый шторм, сопровождающийся значительным нарушением проницаемости ГЭБ [32, 33]. Нарушение барьера может привести как к проникновению вируса, так и к инфицированию им иммунных клеток, что вызывает усиление воспалительной реакции [34]. Возможное инфицирование периферических лимфоци-

тов и макрофагов вирусом позволяет использовать их как средства распространения инфекции, облегчая прохождение сквозь ГЭБ в мозговые оболочки и сосудистое сплетение [30, 35]. Интересно, что способность инфицировать лейкоциты (преимущественно моноциты/макрофаги) характерна и для других коронавирусов, а именно для 229e-CoV и SARS-CoV [36, 37]. Механизм «тройного коня» обычно включает экстравазацию инфицированных лейкоцитов в мозговые оболочки и спинномозговую жидкость [38]. Однако убедительных доказательств инфицирования иммунных клеток SARS-CoV-2 нет.

Гипоксия, вызванная цитокиновым штормом, и респираторный дистресс вызывают нарушения метаболизма мозга и развитие неврологических осложнений [29]. Продолжаются споры о том, являются ли неврологические нарушения первичными неврологическими симптомами или вторичными последствиями острого респираторного дистресс-синдрома. Ранние неврологические симптомы преимущественно неспецифические и непродолжительные (потеря обоняния и вкуса, головная боль, недомогание, миалгии и головокружение). В случае среднего и тяжелого течения возникают острые цереброваскулярные нарушения (инсульты), нарушения сознания, повреждения скелетных мышц [39, 40]. Эти проявления можно рассматривать как прямое воздействие вируса на ЦНС [19, 41]. К сожалению, выздоровление от острой инфекции не всегда означает полное исчезновение вируса. Если инфекция перейдет в хроническую форму, то это может привести к отдаленным последствиям, в частности, хроническим неврологическим нарушениям и заболеванию [29]. Некоторые авторы сообщают о персистенции коронавируса в ЦНС и других тканях организма [39]. РНК МНV-CoV обнаруживали в головном мозге мышей даже через 10–12 мес. после инфицирования [42]. Хроническая демиелинизация ЦНС сохраняется в течение 90 дней после инфицирования вирусом, а в демиелинизированных аксонах вирус обнаруживают через 16 мес. после заражения [43]. Эти экспериментальные исследования подтверждены клиническими наблюдениями. Так, нейротропная вирусная инфекция вызывала обострение воспалительной реакции в мозге, что приводило к энцефалиту или аутоиммунной реакции (т.е. демиелинизации) у пациентов с COVID-19 [26, 30]. Есть публикации о случаях синдромов Гиена–Барре и Миллера–Фишера без обнаружения SARS-CoV-2 в образцах спинного мозга, подтверждающие роль воспалительной и аутоиммунной реакции в неврологических проявлениях [44, 45]. Независимо от того, сохраняются ли нарушения иммунного ответа после завершения болезни и освобождения организма от вируса, могут развиваться неврологические расстройства, в частности, слабость, депрессия и тревога [46]. Хотя прямая связь между SARS-CoV-2 и когнитивными нарушениями однозначно не доказана, вирусный нейротропизм и описанные отдаленные неврологические проявления подтверждают эту возможную связь. Сообщалось о жалобах на когнитивные нарушения после заражения SARS-CoV-2, в частности, через 10–35 дней после выписки из больницы [41]. В ряде

когортных исследований сообщалось об изменении неврологического и психического статуса, например, о развитии энцефалопатии, энцефалитов, психозов у пациентов в возрасте от 23 лет до 94 лет, которые преобладали у пациентов пожилого возраста [48]. До сих пор не ясно, являются ли неврологические симптомы COVID-19 результатом нейровоспаления, вызванного цитокиновым штормом и иммунными нарушениями, или обусловлены избирательным поражением вирусом некоторых областей мозга. Однако эти повреждения ЦНС, нарушения иммунной системы могут быть значительными и влиять на отдаленные неврологические последствия, в частности, на развитие нервно-психических расстройств.

Увеличивается количество публикаций, посвященных неврологическим нарушениям при COVID-19, поэтому нельзя привести точные статистические данные о характере и частоте этих осложнений. Многие публикации носят спорный характер из-за небольшого количества наблюдений и неполного обследования пациентов. В 2021 г. проведен метаанализ данных 44 статей, посвященных неврологическим осложнениям после инфекции, с анализом выборки из 13480 пациентов всех возрастных групп с различным клиническим течением COVID-19, средний возраст пациентов составлял 50,3 года. Из неврологических осложнений чаще всего регистрировали миалгию (22,2%), нарушение вкуса (19,6%), нарушение обоняния (18,3%), головную боль (12,1%), головокружение (11,3%), энцефалопатию или когнитивную дисфункцию (9,4%), атаксии или нарушение движения (2,1%). Около 2,5% пациентов с COVID-19 страдали острыми цереброваскулярными заболеваниями (ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние и тромбоз венозного синуса головного мозга). Треть больных (31,1%) серьезно пострадали, из них 20,6% были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Около 37,4% лиц имели сопутствующую патологию, 5,7% — неврологическое заболевание до инфекции. Первое место среди осложнений при тяжелом течении заболевания занимали боль в мышцах и клинически значимое повреждение мышц, о чем свидетельствовал повышенный уровень креатинкиназы и лактатдегидрогеназы [18]. Это может быть результатом прямого воздействия вируса на скелетные мышцы, экспрессирующие рецептор ACE-2 [50, 51], или опосредованным ответом на воспалительные реакции [52, 53, 54, 55]. Предполагают, что возникновение аносмии у пациентов с COVID-19 связано с высокой экспрессией генов, ответственных за проникновение SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки слизистой оболочки носа [51]. Эти данные могут объяснить, почему нарушение вкуса и обоняния иногда могут быть единственными признаками или очень ранними симптомами COVID-19 [51, 52]. Хотя возможны и другие объяснения, например, отек, нарушение микроциркуляции слизистой оболочки, блокада передачи нервного сигнала и тому подобное. Повышенный риск развития ишемического инсульта и тромбоза венозного синуса [56] объясняется различными механизмами: гиперкоагуляцией [57, 58], высоким системным воспалительным ответом, цитокиновым штормом

мом, повреждением эндотелия сосудов [59], нарушением работы сердца, что приводит к церебральной эмболии [60]. Патологические механизмы, лежащие в основе цереброваскулярных событий при COVID-19, требуют дальнейшего изучения.

Существует биологическое обоснование васкулопатии с повреждением SARS-CoV-2 эндотелия сосудистой сети головного мозга и всего организма, напоминающей цереброваскулярные события типа коагулопатии, характерные для инсульта при сепсисе [49]. Для доказательства этого следует провести комплексные исследования с контрольными группами (пациенты, госпитализированные с COVID-19, но без цереброваскулярных нарушений, и больные с цереброваскулярными нарушениями без COVID-19).

Среди большого количества нарушений нервной системы выделяют пять основных видов с неврологическими осложнениями, длительно существующими, связанными с COVID-19:

1) энцефалопатии с делирием/психозом при отсутствии характерных изменений на магнитно-резонансных томограммах или в ликворе;

2) воспалительные синдромы центральной нервной системы, в частности, энцефалит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, который часто бывает геморрагическим;

3) ишемические инсульты (половина из них с тромбозом легочной артерией);

4) периферические невропатии, в частности, синдром Гиена–Барре и плечевые плексопатии;

5) другие расстройства центральной нервной системы [62].

Есть также указания, что неврологические нарушения могут возникать раньше классических признаков COVID-19, таких как лихорадка, кашель, заложенность носа, поэтому нужна своевременная диагностика с учетом возможных неврологических проявлений COVID-19.

Анализ 42 публикаций (конец 2019 г. — начало 2020 г.) выявил 82 случая COVID-19 с серьезными неврологическими осложнениями [63]. У всех пациентов были положительные результаты полимеразной цепной реакции мазков из носоглотки на наличие SARS-CoV-2, у 2 — ликвора. У 40 (48,8%) пациентов выявлены цереброваскулярные инсульты, у 23 (28%) — нервно-мышечные расстройства, у 19 (23%) — осложнения со стороны ЦНС, связанные с инфекцией или воспалительным процессом головного мозга. Последствия заболеваний были разные: 27 (32,9%) пациентов выздоровели, 15 (18,3%) — имели хорошие результаты, 21 (25,6%) — плохие результаты, 15 (18,3%) — умерли. Следовательно, у более чем 40% пациентов результаты лечения неврологических осложнений были неудовлетворительны.

Отдаленные последствия связанного с COVID-19 повреждения и/или дисфункции нервной системы точно неизвестны. В некоторых сообщениях [45, 46] описаны стойкие симптомы заболевания через несколько месяцев после исчезновения инфекции, в частности, нарушение обоняния и/или вкуса, хроническая усталость и наруше-

ние распознавания. Отдаленные осложнения инфекции называют «постострыми» последствиями COVID-19 (PASC), или постковидным синдромом (long COVID). Прямых доказательств таких осложнений пока мало. Похожие неврологические нарушения наблюдают и при других вирусных инфекциях, вызывающих неврологические заболевания (вирус иммунодефицита человека, вирус лихорадки Западного Нила, герпес и пикорнавирусы).

Не совсем ясно, поражает ли SARS-CoV-2 непосредственно нейроны или другие клетки ЦНС, и если да, то будет ли вирус уничтожен в этих клетках и областях мозга после «выздоровления» от COVID-19 [64]. При патологоанатомическом исследовании тканей пациентов, «выздоровевших» от инфекции, но умерших по другим причинам, обнаружен активный вирус в ткани легких [64]. Данные этого наблюдения свидетельствуют, что у некоторых пациентов вирус не исчезает из организма после условного «выздоровления» (купирования выраженных клинических симптомов инфекции), а сохраняется в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, что повышает вероятность того, что SARS-CoV-2 может ускользнуть от иммунного надзора и длительное время существовать в организме [64].

Если репликационно способный вирус будет сохраняться в ЦНС после клинического выздоровления, то это может иметь серьезные последствия для мозга. Даже наличие abortивной инфекции или воспалительная реакция на вирус может негативно повлиять на функцию клеток.

Результаты обзора литературы свидетельствуют о недостаточности или противоречивости данных (в том числе статистических), касающихся развития неврологических осложнений после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Это подчеркивает необходимость дальнейшего тщательного изучения всех ранних и отдаленных выявленных неврологических нарушений и болезней при COVID-19, уточнения механизмов их развития и разработки способов лечения с учетом патогенеза и клинических форм инфекции.

Таким образом, необходимо изучить вопросы, связанные с неврологическими осложнениями после COVID-19, особенно в отношении нейротропных и нейротропных свойств вируса, механизмов прямого или опосредованного действия вируса на нервную систему, роли нейровоспаления и иммунопатологических реакций, характера неврологических нарушений при новой коронавирусной инфекции, постковидном синдроме (long COVID-19), а также после вакцинации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhou Z., Kang H., Li S., Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J. Neurol.* 2020;267(8):2179–2184. PMID: 32458193; PMCID: PMC7249973. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7

- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Lukiw W.J., Pogue A., Hill J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020;1–8. DOI: 10.1007/s10571-020-00947-7
- Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020;92(7):699–702. PMID: 32314810; PMCID: PMC7264598. DOI: 10.1002/jmv.25915
- Millet J.K., Whittaker G.R.. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3–8. PMID: 29275820; PMCID: PMC7112017. DOI: 10.1016/j.virol.2017.12.015
- Matias-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P., Gomez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Matias-Guiu J.A. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(3):170–175. English, Spanish. PMID: 32299636; PMCID: PMC7136883. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.03.001
- Yang N., Shen H.M. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16(10):1724–1731. PMID: 32226290; PMCID: PMC7098027. DOI: 10.7150/ijbs.45498
- Sanclemente-Alaman I., Moreno-Jiménez L., Benito-Martín M.S., Canales-Aguirre A., Matias-Guiu J.A., Matias-Guiu J., Gómez-Pinedo U. Experimental models for the study of central nervous system infection by SARS-CoV-2. *Front. Immunol.* 2020;11:2163. PMID: 32983181; PMCID: PMC7485091. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02163
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(7):995–998. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Amin M., Sorour M.K., Kasry A. Comparing the binding interactions in the receptor binding domains of SARS CoV-2 and SARS-CoV. *J. Phys. Chem. Lett.* 2020;11(12):4897–4900. PMID: 32478523; PMCID: PMC7294866. DOI: 10.1021/acscjpclett.0c01064
- Hassanzadeh K., Perez Pena H., Dragotto J., Buccarello L., Iorio F., Pieraccini S., Sancini G., Feligioni M. Considerations around the SARS-CoV-2 spike protein with particular attention to COVID-19 brain infection and neurological symptoms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(15):2361–2369. PMID: 32627524; PMCID: PMC7374936. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00373
- Gussow A.B., Auslander N., Faure G., Wolf Y.I., Zhang F., Koonin E.V. Genomic determinants of pathogenicity in SARS CoV-2 and other human coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(26):15193–15199. PMID: 32522874; PMCID: PMC7334499. DOI: 10.1073/pnas.2008176117
- Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–1448. PMID: 32132184; PMCID: PMC7164635. DOI: 10.1126/science.abb2762
- Wang L., Shen Y., Li M., Chuang H., Ye Y., Zhao H., Wang H. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2020;267(10):2777–2789. PMID: 32529575; PMCID: PMC7288253. DOI: 10.1007/s00415-020-09974-2
- Acharya A., Kevadiya B.D., Gendelman H.E., Byrareddy S.N. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(2):167–173. PMID: 32447746; PMCID: PMC7244399. DOI: 10.1007/s11481-020-09924-9
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020;109:102433. PMID: 32113704; PMCID: PMC7127067. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(23):2268–2270. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
- Chen X., Laurent S., Onur O.A., Kleineberg N.N., Fink G.R., Schweitzer F., Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J. Neurol.* 2021;268(2):392–402. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):552–555. PMID: 32104915; PMCID: PMC7228394. DOI: 10.1002/jmv.25728
- Glass W.G., Subbarao K., Murphy B., Murphy P.M. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J. Immunol.* 2004;173(6):4030–9. PMID: 15356152. DOI: 10.4049/jimmunol.173.6.4030
- Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016;213(5):712–22. PMID: 26486634; PMCID: PMC4747621. DOI: 10.1093/infdis/jiv499
- Talbot P.J., Ekandé S., Cashman N.R., Mounir S., Stewart J.N. Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993;342:339–46. PMID: 8209751. DOI: 10.1007/978-1-4615-2996-5\_52
- Dubé M., Le Coupanec A., Wong A.H.M., Rini J.M., Desforges M., Talbot P.J. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J. Virol.* 2018;92(17):e00404–18. PMID: 29925652; PMCID: PMC6096804. DOI: 10.1128/JVI.00404-18
- Zhang B.Z., Chu H., Han S., Shuai H., Deng J. Hu Y.F. et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell. Res.* 2020;30(10):928–931. PMID: 32753756; PMCID: PMC7399356. DOI: 10.1038/s41422-020-0390-x
- Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020;6(31):eabc5801. PMID: 32937591. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
- Bullen C.K., Hogberg H.T., Bahadiri-Talbot A., Bishai W.R., Hartung T., Keuthan C. et al. Infectability of human BrainSphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2. *ALTEX*. 2020;37(4):665–671. PMID: 32591839. DOI: 10.14573/altext.2006111
- Yavarpour-Bali H., Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci.* 2020;257:118063. PMID: 32652139; PMCID: PMC7346808. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118063
- Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. PMID: 32469387; PMCID: PMC7484225. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
- Li Y.C., Bai W.Z., Hirano N., Hayashida T., Taniguchi T., Sugita Y., Tohyama K., Hashikawa T. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J. Comp. Neurol.* 2013;521(1):203–12. PMID: 22700307; PMCID: PMC7162419. DOI: 10.1002/cne.23171
- Kim W.K., Corey S., Alvarez X., Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. *J. Leukoc. Biol.* 2003;74(5):650–6. PMID: 12960230. DOI: 10.1189/jlb.0503207
- Dey J., Alam M.T., Chandra S., Gupta J., Ray U., Srivastava A.K., Tripathi P.P. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain. *J. Med. Virol.* 2021;93(3):1296–1303. PMID: 32964419. DOI: 10.1002/jmv.26521
- Iadecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*. 2020;183(1):16–27.e1. PMID: 32882182; PMCID: PMC7437501. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.028
- Li Z., Liu T., Yang N., Han D., Mi X., Li Y. et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front. Med.* 2020;14(5):533–541. PMID: 32367431; PMCID: PMC7197033. DOI: 10.1007/s11684-020-0786-5
- Al-Obaidi M.M.J., Bahadoran A., Wang S.M., Manikam R., Raju C.S., Sekaran S.D. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol.* 2018;62(1):16–27. PMID: 29521099. DOI: 10.4149/av\_2018\_102
- Miner J.J., Diamond M.S. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. *Curr. Opin. Immunol.* 2016;38:18–23. PMID: 26590675; PMCID: PMC4715944. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.008
- Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005;202(3):415–24. PMID: 16043521; PMCID: PMC2213088. DOI: 10.1084/jem.20050828

37. Desforges M., Miletti T.C., Gagnon M., Talbot P.J. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007;130(1–2):228–40. virusres.2007.06.016. PMID: 17669539; PMCID: PMC7114174. DOI: 10.1016/j
38. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(18):2793–2803. PMID: 32845609; PMCID: PMC7460807. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00434
39. Yachou Y., Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.* 2020;41(10):2657–2669. PMID: 32725449; PMCID: PMC7385206. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3
40. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
41. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020;9:100163. PMID: 33111132; PMCID: PMC7581383. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163
42. Jacomy H., Fragoso G., Almazan G., Mushynski W.E., Talbot P.J. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006;349(2):335–46. PMID: 16527322; PMCID: PMC7111850. DOI: 10.1016/j.virol.2006.01.049
43. Matthews A.E., Weiss S.R., Paterson Y. Murine hepatitis virus—a model for virus-induced CNS demyelination. *J. Neurovirol.* 2002;8(2):76–85. PMID: 11935460; PMCID: PMC7095071. DOI: 10.1080/13550280290049534
44. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. PMID: 32622375; PMCID: PMC7332267. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
45. Groiss S.J., Balloff C., Elben S., Brandenburger T., Müttel T., Kindgen-Milles D. et al. Prolonged neuropsychological deficits, central nervous system involvement, and brain stem affection after COVID-19-A case series. *Front. Neurol.* 2020;11:574004. PMID: 33224088; PMCID: PMC7674620. DOI: 10.3389/fneur.2020.574004
46. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611–627. PMID: 32437679; PMCID: PMC7234781. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
47. Bougakov D., Podell K., Goldberg E. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. *Mol. Neurobiol.* 2021;58(2):564–575. PMID: 32990925; PMCID: PMC7523266. DOI: 10.1007/s12035-020-02152-5
48. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L. et al., CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875–882. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul 14; PMID: 32593341; PMCID: PMC7316461. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
49. Yassin A., Nawaiseh M., Shaban A., Alsherbini K., El-Salem K., Soudah O., Abu-Rub M. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):138. PMID: 33784985; PMCID: PMC8007661. DOI: 10.1186/s12883-021-02161-4
50. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004Jun;203(2):631–7. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720. DOI: 10.1002/path.1570
51. Sungnak W., Huang N., Bécaivin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. et al., HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020;26(5):681–687. PMID: 32327758; PMCID: PMC8637938. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6
52. Sedaghat A.R., Gengler I., Speth M.M. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020;163(1):12–15. PMID: 32366160. DOI: 10.1177/0194599820926464
53. Cabello-Verrugio C., Morales M.G., Rivera J.C., Cabrera D., Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med. Res. Rev.* 2015;35(3):437–63. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25764065. DOI: 10.1002/med.21343
54. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004;203(2):622–30. PMID: 15141376; PMCID: PMC7167761. DOI: 10.1002/path.1560
55. Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M., Konaris M.A., Piacentini A.N., Edon D.L. et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2020;102(14):1197–1204. PMID: 32675661; PMCID: PMC7508274. DOI: 10.2106/JBJS.20.00847
56. Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A., Nimjee S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointer ventionalis. *J. Neurointer. v Surg.* 2021;13(3):202–206. PMID: 33298508. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016794
57. Devreese K.M.J., Linskens E.A., Benoit D., Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(9):2191–2201. PMID: 32619328; PMCID: PMC7361253. DOI: 10.1111/jth.14994
58. Mankad K., Perry M.D., Mirsky D.M., Rossi A. COVID-19: A primer for Neuroradiologists. *Neuroradiology.* 2020;62(6):647–648. PMID: 32342126; PMCID: PMC7186113. DOI: 10.1007/s00234-020-02437-5
59. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
60. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 2020;126(10):1443–1455. PMID: 32252591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
61. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020;194:105921. PMID: 32422545; PMCID: PMC7227498. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
62. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L., Nortley R., Wiethoff S., Bharucha T. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104–3120. PMID: 32637987; PMCID: PMC7454352. DOI: 10.1093/brain/awaa240
63. Chen X., Laurent S., Onur O.A., Kleiberg N.N., Fink G.R., Schweitzer F., Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J. Neurol.* 2021;268(2):392–402. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
64. Yao X.H., He Z.C., Li T.Y., Zhang H.R., Wang Y., Mou H., Guo Q., Yu S.C., Ding Y., Liu X., Ping Y.F., Bian X.W. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell. Res.* 2020;30(6):541–543. PMID: 32346074; PMCID: PMC7186763. DOI: 10.1038/s41422-020-0318-5

Поступила 06.05.2024  
Принята в печать 21.05.2024

#### Информация об авторах

**Паценко Михаил Борисович** — д-р мед. наук, доцент, главный терапевт Минобороны России, начальник кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, SPIN-код: 5681-3603, AuthorID 1122515, <http://orcid.org/0000-0001-8391-1691>

**Глотко Владимир Леонидович** — д-р мед. наук, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, SPIN-код: 3895-2772, AuthorID: 638113, <http://orcid.org/0000-0002-2727-4090>

**Широков Евгений Алексеевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, SPIN-код: 2634-5568, AuthorID: 481848.

**Гайворонский Иван Николаевич** — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии неотложных состояний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, SPIN-код: 8238-3937, AuthorID: 899062, <http://orcid.org/0000-0002-2330-8302>

#### Information about the authors

**Mikhail B. Patsenko** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Therapist of the Ministry of Defense of the Russian Federation,

Head of the Department of Emergency Medicine at the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Moscow branch), SPIN-cod: 5681-3603, AuthorID 1122515, <http://orcid.org/0000-0001-8391-1691>

*Vladimir L. Glotko* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine at the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Moscow branch), SPIN-cod: 3895-2772, AuthorID: 638113, <http://orcid.org/0000-0002-2727-4090>

*Evgeniy A. Shirokov* — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, SPIN-код: 2634-5568, AuthorID: 481848.

*Ivan N. Gaivoronskii* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine at the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Moscow branch), SPIN-cod: 8238-3937, AuthorID: 899062, <http://orcid.org/0000-0002-2330-8302>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

А.И. Некрасов<sup>1</sup>, И.Г. Починка<sup>1</sup>, Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>, Н.Ю. Орлинская<sup>1</sup>, Л.А. Луговая<sup>1</sup>, О.В. Мельниченко<sup>1,2</sup>**УЗЛОВОЙ ЗОБ И ПЕРЕНЕСЕННЫЙ COVID-19: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ, СОНОГРАФИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5», Нижний Новгород, Россия

В литературе имеются данные о развитии деструктивного тиреоидита у больных COVID-19, что может увеличить риск тиреоидной патологии в постковидном периоде. Особое внимание уделяют аутоиммунным тиреоидным заболеваниям, тогда как влияние COVID-19 на узловую зоб (УЗ) изучено мало. **Цель работы:** изучить сонографические и цитологические особенности УЗ у пациентов с COVID-19 в ближайшем анамнезе. **Материал и методы.** Обследовано 132 больных, последовательно обратившихся в лечебное учреждение в октябре–мае 2021–2022 гг., где им впервые был поставлен диагноз УЗ. Из них 36 отрицали анамнез COVID-19 (контрольная группа), а 96 перенесли его 2–9 мес. назад (основная группа). **Результаты.** По сонографическим данным, в основной группе было больше больных с микрокальцинатами (17 (17,8%) против 2 (5,6%),  $p = 0,047$ ), кистозным компонентом узлов (22 (22,9%) против 2 (5,6%),  $p = 0,015$ ), гипоэхогенными узлами (23 (23,9%) против 4 (11,1%),  $p = 0,078$ ). В основной группе чаще выявлялись цитологические признаки дегенеративных изменений тиреоцитов в сочетании со скоплениями макрофагов, что является неспецифическим, но частым проявлением последствий деструктивного тиреоидита (16 (39,0%) против 2 (10,0%),  $p = 0,017$ ). **Заключение.** Узловой зоб, выявленный в постковидном периоде, характеризуется ростом распространенности микрокальцинатов, тенденцией к снижению экзогенности узлов, а также кистообразованием на фоне дегенеративных изменений тиреоидной ткани. Особенности УЗ, выявленного в постковидном периоде, не исключают склонности к онкогенным нарушениям.

**Ключевые слова:** постковидный период; узловый зоб; ультразвуковое исследование; цитология.

**Для цитирования:** Некрасов А.И., Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Орлинская Н.Ю., Луговая Л.А., Мельниченко О.В. Узловой зоб и перенесенный COVID-19: клинико-патогенетические взаимосвязи, сонографические и цитологические особенности. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):714–722. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-714-722>

**Для корреспонденции:** Некрасов Андрей Игоревич — e-mail: [ai.nekrasov@yandex.ru](mailto:ai.nekrasov@yandex.ru)

**Andrey I. Nekrasov<sup>1</sup>, Ilya G. Pochinka<sup>1</sup>, Leonid G. Strongin<sup>1</sup>, Natalya Yu<sup>1</sup>. Orlynskaya<sup>1</sup>, Liya A. Lugovaya<sup>1</sup>, Olesya V. Melnichenko<sup>1,2</sup>**

**NODULAR GOITER AND ANAMNESIS OF COVID-19: CLINICAL AND PATHOGENETIC CORRELATIONS, SONOGRAPHIC AND CYTOLOGICAL FEATURES**<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod, Russia

There is literature data on the development of destructive thyroiditis in patients with COVID-19, which may increase the risk of thyroid pathology in the post-COVID period. Special attention is paid to autoimmune thyroid diseases, while the impact of COVID-19 on nodular goiter (NG) has been studied little. The aim of this study was to investigate the sonographic and cytological features of nodular goiter in patients with a recent history of COVID-19. **Materials and Methods:** A total of 132 patients who sequentially presented to a healthcare facility between October and May 2021–2022, where they were first diagnosed with nodular goiter, were examined. Of these, 36 denied a history of COVID-19 (control group), while 96 had experienced it 2–9 months prior (main group). **Results:** According to sonographic data, there were more patients in the main group with microcalcifications (17 (17.8%) vs. 2 (5.6%),  $p = 0.047$ ), cystic components of nodules (22 (22.9%) vs. 2 (5.6%),  $p = 0.015$ ), and hypoechoic nodules (23 (23.9%) vs. 4 (11.1%),  $p = 0.078$ ). In the main group, cytological signs of degenerative changes in thyrocytes combined with macrophage clusters were more frequently observed, which is a nonspecific but common manifestation of the consequences of destructive thyroiditis (16 (39.0%) vs. 2 (10.0%),  $p = 0.017$ ). **Conclusion:** Nodular goiter identified in the post-COVID period is characterized by an increased prevalence of microcalcifications, a tendency towards reduced echogenicity of nodules, as well as cyst formation against a background of degenerative changes in thyroid tissue. The features of nodular goiter identified in the post-COVID period do not exclude a propensity for oncogenic disorders.

**Key words:** post-COVID period; nodular goiter; ultrasound examination; cytology.

**For citation:** Nekrasov A.I., Pochinka I.G., Strongin L.G., Orlynskaya N.Yu., Lugovaya L.A., Melnichenko O.V. Nodular goiter and anamnesis of COVID-19: clinical and pathogenetic relationships, sonographic and cytological features. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):714–722. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-714-722>

**For correspondence:** Andrey I. Nekrasov — e-mail: [ai.nekrasov@yandex.ru](mailto:ai.nekrasov@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 05.04.2024  
Accepted 21.05.2024

Рядом исследований доказана возможность повреждения щитовидной железы (ЩЖ) при COVID-19, что объясняют прямым действием на нее вируса SARS-Cov-2 [1, 2],

гипоталамо-гипофизарными сдвигами [1, 3] и иммунопатологическими реакциями, включая деструктивное влияние провоспалительных цитокинов на тиреоциты [4–6].

Результатом этих патофизиологических процессов может стать деструктивный тиреоидит, различные формы которого уже были описаны при новой коронавирусной инфекции [3–5, 7, 8]. По мнению ряда экспертов, во время COVID-19 чаще выявляется атипичный вариант деструктивного тиреоидита, во многих случаях — цитокин-индуцированного [4, 7–9].

Возникшие на фоне COVID-19 деструктивные процессы могут стать триггером для развития других тиреопатий в постковидном периоде.

Имеются результаты зарубежных и отечественных исследователей, которые свидетельствуют о взаимосвязи между деструкцией тиреоидной ткани в остром периоде COVID-19 и развитием аутоиммунной патологии ЩЖ в последующие месяцы [3–6]. Помимо акселерации аутоиммунной патологии, повреждение ЩЖ во время COVID-19 может иметь патогенетическую связь с другими тиреопатиями. Например, есть данные об уменьшении объема ЩЖ в постковидном периоде [8], одной из причин которого считают атрофические процессы в исходе деструктивного тиреоидита.

С учетом неизбежного характера патофизиологических механизмов, лежащих в основе деструкции тиреоцитов [1–5], патологические процессы во время COVID-19 могут охватывать весь объем ЩЖ. Логично предположить, что и широко распространенные в популяции узловые образования ЩЖ подвержены прямому или непрямому повреждающему воздействию вируса SARS-Cov-2. Вместе с тем имеющиеся научные данные о течении узлового зоба (УЗ) в условиях COVID-19 носят ограниченный характер и сфокусированы в основном на влиянии эпидемиологической ситуации на диагностический и лечебный процесс [10–12].

Так, по результатам недавнего масштабного ретроспективного исследования [10], в котором анализировались медицинские записи обо всех хирургических тиреоидэктомиях, последовательно выполненных с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2021 г., доказан рост встречаемости агрессивных форм опухолей ЩЖ в период спада пандемии (с 1 июня по 31 декабря 2021 г.) относительно предпандемической фазы (с 1 марта 2019 г. по 29 февраля 2020 г.), что, по предположению исследователей, является следствием снижения хирургической активности во время пандемии COVID-19.

Сходные данные были недавно представлены и другой группой авторов [11], которые провели ретроспективное сравнение пациентов, прооперированных по поводу узлов ЩЖ в периоды между январем 2018 г. и февралем 2020 г. (группа PRECOVID) и между мартом 2020 г. и декабрем 2021 г. (группа POSTCOVID). В группе POSTCOVID оказалось больше случаев злокачественных и «пограничных» узловых образований ( $p = 0,04$ ), а также агрессивных форм рака ЩЖ ( $p = 0,0006$ ), что тоже увязывается авторами со снижением частоты обследований и оперативных вмешательств по эпидемиологическим причинам.

Действительно, в разгар пандемии COVID-19 высказывались соображения о целесообразности переноса ле-

чебно-диагностических мероприятий в отношении узлового зоба на более позднее время, что могло иметь и отрицательное негативное влияние на результаты лечения. Так, экспертами предлагались консенсусные решения с оценкой различных клинических ситуаций с позиции соотношения пользы и вреда, приносимых переносом тех или иных лечебно-диагностических процедур [12]. Вместе с тем, хотя в целом негативное влияние эпидемиологической ситуации на течение УЗ не вызывает сомнений, оно может быть не единственной причиной увеличения частоты неблагоприятных форм данного заболевания в постпандемическое время.

В экспертном кругу обсуждался также и онкогенный потенциал вируса SARS-Cov-2 [13–15], в том числе в контексте УЗ. При этом, с одной стороны, не исключали негативной роли индукции ангиогенеза и изменений микроокружения опухоли после вирусной инфекции [13, 14], но, с другой стороны, подчеркивали, что SARS-Cov-2 является новым вирусом, влияние которого на онкогенез не доказано [13, 15].

Очевидно, что для прояснения этого вопроса необходимо, как минимум, продолжительное наблюдение за перенесшими COVID-19 пациентами с УЗ в рамках масштабных клинических и эпидемиологических исследований.

Ввиду отсутствия таких данных в настоящее время, определенный интерес могут представлять научные работы, где оценивались бы сонографические, цитологические и другие особенности узловых образований ЩЖ у пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом с учетом частоты выявления потенциально ассоциированных с онкогенезом изменений. Однако публикаций по данной проблеме очень мало [16, 17].

Так, в работе М. Jantarapootitrat и соавт. (2023) были проанализированы частота выявления и особенности впервые обнаруженных узлов ЩЖ по результатам компьютерной томографии (КТ), которая выполнялась 1326 больным COVID-19 в стационаре (лица с предшествующим анамнезом тиреоидных заболеваний в исследовании не включались) [16]. Авторы отметили более частое, по сравнению с допандемическим периодом, выявление узловых образований ЩЖ по КТ, а также некоторые их особенности. Среднее соотношение переднезаднего и поперечного размеров образований составило 1,1, притом что превышение данным соотношением единицы связывают с увеличением риска злокачественности. В то же время большая часть узлов по КТ имела небольшой размер, и около 80% из них не содержали микрокальцификатов, что, напротив, является благоприятным признаком. По мнению авторов, большая распространенность узлов ЩЖ у больных COVID-19 может объясняться как негативным влиянием вируса SARS-Cov-2 на формирование УЗ, так и другими, техническими и субъективными факторами.

В работе А.Д. Zubov и соавт. (2022) [17] были оценены данные ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ пациентов с УЗ, перенесших COVID-19 2–6 мес. назад. Оказалось, что в 55% случаев у них имелись изменения

эхоструктуры узлов по типу микрокальцинатов (что является неблагоприятным сонографическим признаком с точки зрения злокачественности новообразования). Авторы считают возможной причиной таких изменений разрушение мелких сосудов с точечными кровоизлияниями из-за COVID-19 с последующей кальцификацией. Ими была также проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) 11 измененных узлов, и в 1 случае выявлена предраковая пролиферация тиреоцитов. В целом же результаты исследования не исключают негативного влияния перенесенного COVID-19 на онкогенный потенциал узловых образований ЩЖ.

Можно заключить, что в единичных работах, посвященных характеристикам УЗ у больных с COVID-19 и постковидным синдромом, отмечены изменения узлов ЩЖ по результатам различных инструментальных исследований (КТ ЩЖ, УЗИ ЩЖ, ТАБ), ассоциированные с повышенным риском их злокачественности.

Однако очевидно, что сведений по указанной проблеме недостаточно, что и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** изучить сонографические и цитологические особенности УЗ у пациентов с COVID-19 в ближайшем анамнезе, оценить клинко-патогенетические взаимосвязи между состоянием узлов и характеристиками перенесенной новой коронавирусной инфекции.

## Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование с включением 132 больных, последовательно обратившихся в консультативное лечебное учреждение в октябре–мае 2021–2022 гг, где им впервые был поставлен диагноз УЗ. Набор пациентов осуществлялся методом сплошной выборки. Из участников исследования 36 отрицали перенесенный COVID-19 (контрольная группа), а 96 перенесли новую коронавирусную инфекцию 2–9 мес. назад (основная группа).

**Критерии включения:** 1) впервые поставленный диагноз УЗ (все пациенты); 2) лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 в течение 9 мес. до выявления тиреоидной патологии (основная группа); 3) отсутствие в анамнезе диагноза COVID-19 (контрольная группа).

**Критерии исключения:** 1) отказ от участия в исследовании; 2) наличие в 9-месячном анамнезе респираторной инфекции неясной природы при отрицательных результатах или отсутствии лабораторного подтверждения COVID-19; 3) любая тиреоидная патология в анамнезе.

В качестве лабораторного подтверждения COVID-19 во всех случаях был использован анализ полимеразной цепной реакции, проведенный с помощью мазка со слизистой рта и носоглотки.

Клинко-демографическая характеристика и особенности тиреоидного статуса пациентов основной и контрольной групп наблюдения приведены в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, обе группы были близки по тиреоидному статусу и основным клинко-демографическим характеристикам (кро-

ме большей доли больных с артериальной гипертензией и меньшей доли лиц мужского пола в основной группе наблюдения,  $p < 0,05$ ).

Среди больных основной группы ретроспективно оценивались особенности перенесенного COVID-19, для чего использовали косвенные клинические характеристики. Так, вирусная пневмония, вызванная инфекцией SARS-Cov-2, была диагностирована у 44 (45,8%) больных основной группы, из которых 1-ю, 2-ю и 3-ю степень поражения легких по шкале КТ0–КТ4 имели соответственно 26 (59,1%), 15 (34,1%) и 3 (6,8%) человека. Госпитализация с COVID-19 потребовалась 38 (39,6%) больным. Глюкокортикостероиды получали 34 (35,4%) человека, антицитокиновые препараты — 20 (20,8%) больных, в том числе 4 (4,3%) — тоцилизумаб и 16 (16,7%) — барицитиниб. Пероральные антикоагулянты в течение 1,5–2 мес. после перенесенного COVID-19 получали 49 человек (51%). Средняя давность COVID-19 на момент диагностики УЗ составила  $4,3 \pm 2,12$  мес.

Приведенные данные позволяют сделать ретроспективное заключение о том, что среди больных основной группы преобладали лица с легким и среднетяжелым течением COVID-19, а к наиболее часто назначаемым патогенетическим препаратам для лечения инфекции SARS-Cov-2 относились глюкокортикостероиды и пероральные антикоагулянты, которые получали соответственно более трети и более половины всех больных.

В основной и контрольной группах наблюдения сопоставлялись сонографические характеристики состояния ЩЖ, включая подозрительные ультразвуковые признаки, к которым, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [18], относили гипэхогенную солидную структуру узлов; их неровный, нечеткий контур; точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты), преобладание высоты узла над шириной.

На втором этапе работы было проведено цитологическое исследование узловых образований с помощью ТАБ у 61 пациента (41 больной основной группы и 20 лиц из группы контроля; пациенты с неинформативным результатом ТАБ в данную часть исследования не включались). Материал забирался в специальные контейнеры (виалы) и направлялся в лабораторию патологической анатомии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. При изготовлении цитологических препаратов использовалась технология NOVAprep®, основанная на методах пассивной фильтрации и седиментации, что позволяло сохранить весь клеточный материал и морфологию клеток, а также повысить качество монослоя клеток. Для оценки цитологического состава биоптатов узловых образований ЩЖ была использована международная система Bethesda (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology), которая с 2015 г. успешно применяется в РФ [18]. Процедура ТАБ проводилась под контролем УЗИ; данные патоморфологического исследования больных обеих групп сопоставлялись.

При анализе результатов сонографического и цитологического исследования у пациентов с многоузловым зобом учитывалась информация относительно всех оце-

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика и особенности тиреоидного статуса пациентов основной и контрольной групп наблюдения**

**Table 1. Clinical and demographic characteristics and features of the thyroid status of patients in the main and control groups of observation**

Признак Characteristics	Всего, <i>n</i> = 132 Total	После COVID-19, <i>n</i> = 96 After COVID-19	Без COVID-19, <i>n</i> = 36 Without COVID-19	<i>p</i>
Возраст, годы Age, years	56,75 ± 12,95	56,3 ± 12,26	57,9 ± 14,74	0,47
Пол мужской, <i>n</i> (%) Male	8 (6,1)	3 (3,1)	5 (13,9)	0,034
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,1 ± 6,94	28,6 ± 5,98	30,3 ± 8,83	0,55
Функциональная автономия, <i>n</i> (%) Functional autonomy	13 (9,8)	10 (10,4)	3 (8,3)	0,50
Сопутствующие заболевания, <i>n</i> (%): Concomitant diseases				
артериальная гипертензия arterial hypertension	59 (44,7)	48 (50,0)	11 (30,6)	0,045
ишемическая болезнь сердца ischemic heart disease	6 (4,5)	5 (5,2)	1 (2,8)	0,55
фибрилляция предсердий atrial fibrillation	6 (4,5)	4 (4,2)	2 (5,6)	0,52
сахарный диабет 2-го типа type 2 diabetes mellitus	17 (12,9)	15 (15,6)	2 (5,6)	0,12
болезни легких lung diseases	2 (1,5)	0 (0)	2 (5,6)	0,073
Конкурирующий впервые выявленный АИТ, <i>n</i> (%) Competing newly identified AIT	35 (26,5)	25 (26,3)	10 (27,7)	0,84
ТТГ, мЕд/л TSH, mU/l	1,1 [0,65; 1,88]	1,0 [0,55; 1,75]	1,2 [0,77; 2,11]	0,25
свТ4, мкмоль/л FT4, μmol/l	13,5 [11,60; 15,80]	13,5 [11,94; 15,50]	13,5 [11,40; 16,14]	0,98
свТ3, нг/л FT3, ng/l	4,9 [4,36; 5,27]	4,8 [4,24; 5,25]	5,0 [4,42; 5,60]	0,29
АТПО, Ед/л ATPO, U/l	5,0 [1,00; 96,02]	3,4 [1,00; 84,45]	7,8 [1,0; 169,85]	0,77
АТТГ, Ед/л ATG, U/l	9,2 [1,66; 19,07]	9,4 [1,54; 15,16]	9,0 [1,77; 20,00]	0,76

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — свободный тироксин; свТ3 — свободный трийодтиронин; АТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; АТТГ — антитела к тиреоглобулину.

Note: BMI — body mass index; AIT — autoimmune thyroiditis; TSH — thyroid stimulating hormone; FT4 — free thyroxine; FT3 — free triiodothyronine; ATPO — antibodies to thyroid peroxidase; ATG — antibodies to thyroglobulin.

ненных с помощью данных методов узловых образований. При этом у одного и того же пациента с многоузловым зобом могли выявляться узлы, различающиеся по своим характеристикам.

Исследование проводилось в соответствии с принятыми этическими стандартами.

При статистической обработке данных применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод Манна–Уитни, качественных данных —  $\chi^2$  и Фишера. Для проведения корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. При описании выборок использовали среднее ± квадратическое отклонение ( $M \pm S$ ). Различия при  $p \leq 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

Основные ультразвуковые характеристики узлового зоба в обеих группах наблюдения представлены в табл. 2.

По сонографическим данным, средний объем ЩЖ в обеих группах был сходным и находился в нормальном диапазоне. Обращает внимание значительное количество больных с многоузловым зобом и фокальными изменениями ЩЖ (более половины пациентов в каждой из групп наблюдения,  $p > 0,05$ ). Данные изменения предполагают определенный стаж заболевания, несмотря на то что диагноз УЗ всем участникам исследования был поставлен впервые. В основной группе имелась близкая к статистически значимой тенденция ( $p = 0,082$ ) к выявлению диффузной неоднородности ЩЖ. Гипоэхогенные области в паренхиме ЩЖ вне узловых образований вы-

Таблица 2. Сонографические особенности УЗ у больных в обеих группах

Table 2. Sonographic features of ultrasound in patients of both groups

Признак Feature	Всего, <i>n</i> = 132 Total	После COVID-19, <i>n</i> = 96 After COVID-19	Без COVID-19, <i>n</i> = 36 Without COVID-19	<i>p</i>
Объем ЩЖ, мл Thyroid volume, ml	14,7 [11,90; 20,40]	14,8 [11,9; 19,95]	14,0 [11,81; 21,60]	0,95
Многоузловой зоб, <i>n</i> (%) Multinodular goiter	74 (56,1)	51 (53,1)	23 (63,8)	0,27
Фокальные изменения < 1,0 см, Focal changes < 1.0 cm	78 (59,1)	54 (56,25)	24 (66,7)	0,19
Диффузная неоднородность ЩЖ, <i>n</i> (%) Diffuse heterogeneity of the thyroid gland	56 (42,4)	45 (46,9)	11 (30,6)	0,082
Гипоэхогенные области в ЩЖ, <i>n</i> (%) Hypoechoic areas in the thyroid gland	43 (32,6)	32 (33,3)	11 (30,6)	0,47
Особенности узлов по УЗИ, <i>n</i> (%): Features of nodules by ultrasound:				
гипоэхогенный солидный узел/компонент узла hypoechoic solid nodule/component of nodule	27 (20,4)	23 (23,9)	4 (11,1)	0,078
с микрокальцинатами with microcalcifications	19 (14,4)	17 (17,8)	2 (5,6)	0,047
с макрокальцинатами with macrocalcifications	4 (3,0)	3 (3,1)	1 (2,8)	0,70
кистозный компонент cystic component	28 (21,2)	22 (22,9)	2 (5,6)	0,015
нечеткий/неровный контур indistinct/irregular contour	9 (6,8)	8 (8,3)	1 (2,8)	0,23
выше/чем/шире taller/wider	7 (5,3)	5 (5,2)	2 (5,6)	0,62

являлись у трети пациентов, с близкой частотой в обеих группах наблюдения.

Особый интерес представляет оценка тех ультразвуковых признаков, которые считаются «большими» показателями потенциальной злокачественности узлового образования (гипоэхогенная солидная структура; неровный, нечеткий контур узлов; точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты) и преобладание высоты узла над шириной). В этой связи следует отметить близкую к статистически значимой тенденцию к увеличению среди больных с анамнезом COVID-19 доли лиц, имевших узлы со сниженной эхогенностью или гипоэхогенными включениями (больше, чем в контрольной группе в 2,2 раза,  $p = 0,078$ ). Кроме того, обращало внимание статистически значимое увеличение частоты выявления микрокальцинатов в составе узлов ЩЖ ( $p = 0,047$ ). Два других «больших» ультразвуковых признака злокачественности (нечеткость контуров и преобладание высоты над шириной) встречались относительно редко и с близкой частотой в обеих группах наблюдения.

По данным корреляционного анализа, в объединенной группе пациентов ( $n = 132$ ) наличие гипоэхогенных узлов было взаимосвязано с уменьшением тиреотропного гормона (ТТГ) ( $R = -0,21$ ,  $p = 0,018$ ), а микрокальцинатов — с тенденцией к увеличению свободного тироксина (свТ4) ( $R = 0,16$ ,  $p = 0,071$ ).

Еще одним интересным ультразвуковым феноменом, характерным для перенесших COVID-19 пациентов с УЗ, стало увеличение доли лиц с кистозным компонентом

узла более чем в 4 раза ( $p = 0,015$ ). При этом преобладали солидно-кистозные узловые образования (18 (18,8%) в основной и 1 (2,8%) в контрольной группе), тогда как потенциально более доброкачественные простые кисты и губчатые узлы встречались реже.

В группе перенесших COVID-19 наличие кисты коррелировало с ТТГ ( $R = -0,26$ ,  $p = 0,027$ ) и свТ4 ( $R = 0,20$ ,  $p = 0,087$ ), что косвенно подтверждает роль деструктивных процессов в формировании кистозных образований. Кроме того, имелись корреляции с госпитализацией в связи с коронавирусной инфекцией ( $R = 0,34$ ,  $p = 0,014$ ), приемом оральных антикоагулянтов ( $R = 0,32$ ,  $p = 0,019$ ), пневмонией ( $R = 0,23$ ,  $p = 0,083$ ).

На следующем этапе были оценены результаты ТАБ, выполненной части пациентов основной и контрольной групп наблюдения (табл. 3).

Как видно из табл. 3, подгруппы больных с анамнезом COVID-19 и без него не различались по долям пациентов, отнесенных к разным категориям по цитологической классификации Bethesda System, при общей недостоверной тенденции к учащению случаев выявления атипичии, фолликулярных неоплазий и папиллярного рака в основной подгруппе.

К цитологическим особенностям УЗ при наличии новой коронавирусной инфекции в анамнезе можно отнести более частое выявление макрофагов ( $p = 0,017$ ) и, в меньшей степени, лимфоцитарной инфильтрации ( $p = 0,090$ ).

Далее мы проанализировали корреляционные взаи-

**Таблица 3. Результаты цитологического исследования материала, полученного при проведении ТАБ у пациентов обеих групп**

Показатель Indicator	COVID-19 «+» n = 41	COVID-19 «-» n = 20	p
Цитологическая классификация Bethesda System, абс. (%) Cytological classification of the Bethesda System, abs.			
Bethesda 2 (доброкачественный процесс) Bethesda 2 (benign process)	33 (80,5)	18 (90)	0,29
Bethesda 3 (атипия неопределенного значения) Bethesda 3 (atypia of indeterminate value)	3 (7,3)	1 (5)	0,60
Bethesda 4 (фолликулярная неоплазия) Bethesda 4 (follicular neoplasia)	3 (7,3)	1 (5)	0,60
Bethesda 5 (подозрение на рак) Bethesda 5 (suspected cancer)	2 (4,8)	0	0,44
Цитологические особенности клеточного материала, абс. (%) Cytological features of cellular material, abs. (%)			
Лимфоцитарная инфильтрация Lymphocytic infiltration	9 (21,9)	1 (5)	0,090
Макрофаги в скоплениях Macrophages in clusters	16 (39)	2 (10)	0,017
Клетки Гюртля Hürthle cells	3 (7,3)	0	0,30
Многоядерные клетки Multinucleated cells	5 (12,2)	0	0,13

мосвязи между указанными цитологическими особенностями и другими клиническими характеристиками пациентов с УЗ, перенесших COVID-19; все близкие к статистически значимым результаты представлены ниже (табл. 4).

Судя по направленности корреляционных взаимосвязей, выявление скоплений макрофагов в материале ТАБ более характерно для раннего постковидного периода и, по косвенным признакам, ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19.

### Обсуждение

Ультразвуковые характеристики узлового зоба в обеих группах наблюдения, представленные в табл. 2, требуют тщательного анализа и обсуждения. Так, по сонографическим данным, средний объем ЩЖ в обеих группах был сходным и находился в нормальном диапазоне. Полученные результаты не вполне согласуются с работой E. Urhan и соавт. [8], где указывалось на уменьшение объема тиреоидной ткани после перенесенного COVID-19 из-за ее атрофии в исходе деструктивного тиреоидита [8]. Несоответствие наших и литературных данных, вероятно, связано с различиями в изучаемых популяциях больных: в исследование E. Urhan и соавт., в отличие от нашей работы, не включались больные с УЗ. Кроме того, порядка четверти участников настоящего исследования имели конкурирующий диагноз АИТ, при котором в постковидном периоде возможно усиление лимфоидной инфильтрации с ростом и слиянием псевдоузловых образований [17]. Наличие УЗ и, у части больных, АИТ могло нивелировать тенденции в сторону уменьшения объема ЩЖ среди лиц с перенесенным COVID-19.

Также обращает внимание значительное количество больных с многоузловым зобом в каждой из групп наблюдения, что предполагает определенный стаж заболевания, несмотря на то что диагноз УЗ всем пациентам

**Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между результатами цитологического исследования и клиническими характеристиками больных УЗ, перенесших COVID-19**

**Table 4. Correlations between the results of cytological examination and the clinical characteristics of ultrasound in patients who underwent COVID-19**

Показатель Indicator	Макрофаги R (p) Macrophages	Лимфоцитарная инфильтрация R (p) Lymphocytic infiltration
АТПО АТРО	-0,06 (0,72)	0,44 (0,012)
Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	0,11 (0,53)	0,64 (0,0000)
Давность COVID-19 remoteness of COVID-19	-0,32 (0,050)	0,26 (0,10)
Вирусная пневмония Viral pneumonia	0,33 (0,049)	-0,21 (0,17)
Антицитокиновая терапия Anti-cytokine therapy	0,30 (0,065)	-0,15 (0,32)
Кистозная дегенерация узла Cystic node degeneration	0,76 (0,0000)	-0,28 (0,078)
Наличие макрофагов The presence of macrophages	-	-0,33 (0,049)
Лимфоцитарная инфильтрация Lymphocytic infiltration	-0,33 (0,049)	-

был поставлен впервые. В этой связи стоит отметить, что не только основная, но и контрольная группа могла иметь отличия от пациентов с УЗ «допандемического» периода. Во-первых, всем участникам исследования диагноз УЗ был поставлен уже в условиях пандемии, что увеличивает вероятность задержки с обращением к эндокринологу в силу эпидемиологических и логистических трудностей. Во-вторых, возможно и иное не прямое влияние COVID-19 на течение УЗ у больных без анамнеза новой коронавирусной инфекции. По данным Z. Lei и соавт., депрессия, тревога и стресс напрямую связаны с заболеваемостью УЗ и параметрами УЗИ ЩЖ, что особенно важно в период пандемии, когда негативные эмоции усилились, в том числе среди не болевших COVID-19 людей [19].

Имевшаяся в основной группе тенденция к более частому выявлению диффузной неоднородности ЩЖ, возможно, связана с предрасположенностью перенесших COVID-19 пациентов к развитию лимфоцитарной инфильтрации и аутоиммунных нарушений в тиреоидной ткани [5, 6, 17].

Гипоэхогенные области в паренхиме ЩЖ вне узловых образований выявлялись у трети пациентов в обеих группах наблюдения. Значительная распространенность этих ультразвуковых изменений в наблюдаемой популяции может быть связана с гетерогенностью их причин, которые могут включать и влияние йодной недостаточности, и ранние стадии АИТ (в этом случае их субстратом служат очаги лимфоплазмоцитарной инфильтрации и отека), и вирусиндуцированную деструкцию фолликулов ЩЖ.

Что касается ультразвуковых критериев потенциальной злокачественности узлового образования, то прежде всего обращает внимание тенденция к увеличению среди больных с анамнезом COVID-19 доли лиц, имевших узлы со сниженной эхогенностью или гипоэхогенными включениями, что считается достаточно специфичным признаком в плане риска малигнизации [20].

Кроме того, представляется важным статистически значимое увеличение частоты выявления микрокальцинатов в составе узлов ЩЖ в основной группе наблюдения. Ранее в одной из публикаций исследователи уже отмечали высокую, достигавшую 55%, распространенность микрокальцинатов в узлах ЩЖ по результатам УЗИ в постковидном периоде [17]. Данный феномен связывали с разрывами микрососудов на фоне новой коронавирусной инфекции, с точечными кровоизлияниями в ткань узла и последующей кальцификацией. По нашим наблюдениям, распространенность микрокальцинатов в группе перенесших новую коронавирусную инфекцию была заметно меньше (17,8%), но все же значительно превышала соответствующий показатель группы контроля (в 3,2 раза,  $p = 0,047$ ). С точки зрения частоты выявления микрокальцинатов наши данные оказались ближе к результатам других авторов, которые оценивали данный показатель методом КТ у стационарных больных COVID-19, где он составил около 20% [16].

Выявленная по данным корреляционного анализа ассоциация снижения эхогенности узла и наличия ми-

крокальцинатов с лабораторными сдвигами в сторону тиреотоксикоза может косвенно подтверждать роль деструктивных процессов в их формировании.

В целом полученные нами данные говорят о возможности повышения онкогенного потенциала впервые выявленных узловых образований ЩЖ среди перенесших COVID-19 пациентов, однако для уточнения данного факта необходимы более масштабные и проспективные исследования.

Важной сонографической чертой УЗ у перенесших COVID-19 пациентов стало достоверное увеличение доли лиц с кистозным компонентом, больше за счет солидно-кистозных узловых образований. С учетом такой структуры узлов, можно предположить, как и в случае с микрокальцинатами, их патогенетическую связь с нарушением кровообращения и кровоизлияниями в ткань узла во время COVID-19.

В пользу такого предположения говорят некоторые результаты корреляционного анализа. Так, в группе перенесших COVID-19 наличие кисты обратно коррелировало с ТТГ и прямо — со свТ4, что косвенно подтверждает роль деструктивных процессов в формировании кистозных образований. Кроме того, имелись прямые корреляции наличия кисты с госпитализацией по поводу коронавирусной инфекции, приемом оральных антикоагулянтов, SARS-Cov-2-ассоциированной пневмонией. Не исключено, что большая тяжесть COVID-19 и применяемая при данном заболевании терапия антикоагулянтами могли вносить вклад в процессы кистообразования в ЩЖ.

Следует подчеркнуть, что относительно высокая распространенность кист ЩЖ в основной группе не могла указывать на большую вероятность доброкачественности узлов (ввиду наличия солидного компонента в большинстве из них) и не исключала дополнительных рисков в виде локальных кровоизлияний и нагноений.

Судя по результатам ТАБ, представленным в табл. 3, подгруппы больных с анамнезом COVID-19 и без него не различались по долям пациентов, отнесенных к разным категориям по цитологической классификации Bethesda System, при общей недостоверной тенденции к учащению случаев выявления атипичии, фолликулярных неоплазий и папиллярного рака в основной подгруппе. К цитологическим особенностям УЗ среди больных с анамнезом COVID-19 можно отнести более частое выявление макрофагов и, в меньшей степени, лимфоцитарной инфильтрации. Учитывая многообразие функций макрофагов, увеличение их количества в материале ТАБ может быть связано со множеством причин, хотя одной из наиболее вероятных традиционно принято считать развитие дегенеративных изменений в ЩЖ, включая кистозную дегенерацию узла [21]. Лимфоцитарную инфильтрацию, как правило, объясняют аутоиммунными процессами, хотя сходные изменения описаны и при некоторых деструктивных нарушениях в ЩЖ. Мы проанализировали корреляционные взаимосвязи между указанными цитологическими особенностями и другими клиническими характеристиками пациентов

с УЗ, перенесших COVID-19 (табл. 4). Судя по направленности корреляционных взаимосвязей, выявление скоплений макрофагов в материале ТАБ более характерно для раннего постковидного периода и, по косвенным признакам, ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19. Это, возможно, связано с нарастающими альтеративными изменениями, связанными с гипоксией, а также с важной, по современным представлениям, ролью макрофагов в развитии гиперовоспалительных и гиперкоагуляционных сдвигов на фоне COVID-19 [22]. Очевидно, что более выраженные нарушения такого характера предполагают и более мощные деструктивные, а затем и дегенеративные процессы; их развитие в тиреоидной ткани приводит в том числе и к увеличению кистообразования. Лимфоцитарная инфильтрация у части больных, скорее всего, возникает в более поздние сроки и ассоциируется с преобладанием уже не деструктивных, а аутоиммунных нарушений. В этой связи уместно сослаться на научные работы, где была показана высокая вероятность АИТ в постковидном периоде у части больных с высокой и, особенно, с длительной гиперцитокинемией [5, 6].

### Заключение

К сонографическим особенностям узловых образований ЩЖ, впервые выявленных в постковидном периоде, относятся большая распространенность микрокальцинатов и тенденция к снижению экзогенности. Оба ультразвуковых феномена могут указывать на увеличение онкогенного потенциала УЗ, что требует уточнения в ходе проспективных исследований. Наличие гипозоногенных узлов и микрокальцинатов ассоциируется с изменениями функционального статуса ЩЖ в сторону тиреотоксикоза, что не исключает вклада деструктивных процессов в их развитие.

Еще одним ультразвуковым феноменом, характерным для перенесших COVID-19 пациентов с УЗ, является увеличение доли лиц с кистозными изменениями узлов. При этом значительная распространенность кист ЩЖ в изучаемой популяции не может указывать на большую вероятность доброкачественности узлов (ввиду наличия солидного компонента в большинстве из них), но не исключает дополнительных рисков в виде локальных кровоизлияний и нагноений. По данным корреляционного анализа, кистозная дегенерация узлов ЩЖ может быть взаимосвязана с деструктивными процессами во время COVID-19, а ее вероятность растет при более тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 и на фоне терапии пероральными антикоагулянтами.

К цитологическим особенностям УЗ, диагностированного в постковидном периоде, можно отнести частое выявление макрофагов и, в меньшей степени, лимфоцитарной инфильтрации. Наличие скоплений макрофагов в материале ТАБ более характерно для начала постковидного периода, ассоциируется с тяжестью перенесенного COVID-19 и с высокой вероятностью кистозной дегенерации. Лимфоцитарная инфильтрация у части больных, скорее всего, возникает в более поздние сроки и ассоции-

руется с преобладанием аутоиммунных нарушений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen W., Lei J. & Li, Z. Thyroid function changes and COVID-19 severity: egg or chicken? *Endocrine*. 2022;78:436–440. DOI:10.1007/s12020-022-03129-1
2. Poma AM., Basolo A., Bonuccelli D., Proietti A., Macerola E., Ugolini C. et al. Activation of type I and type II interferon signaling in SARS-CoV-2-Positive thyroid tissue of patients dying from COVID-19. *Thyroid*. 2021;31:1766–75. DOI: 10.1089/thy.2021.0345
3. Rossetti CL., Cazarin J., Hecht F., Beltrro FEL., Ferreira ACF., Fortunato RS., Ramos HE and de Carvalho DP (2022) COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front. Endocrinol.* 2022;13:1041676. DOI: 10.3389/fendo.2022.1041676
4. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J. Intern. Med. Res.* 2022;50(2). DOI: 10.1177/03000605221082898
5. Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Трошина Е.А. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1136–1142. [Kolpakova E.A., Elfimova A.R., Nikankina L.V., Troshina E.A. The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1136–1142. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201879
6. Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Дьяков И.Н., Бушкова К.К., Трошина Е.А. Новая инфекция SARS-Cov-2 – возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2022;18(3):4–12. [Kolpakova E.A., Elfimova A.R., Nikankina L.V., Dyakov I.N., Bushkova K.K., Troshina E.A. COVID-19 and the possible development of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(3):4–12. (In Russian)]. DOI: 10.14341/ket12740
7. Lania A., Sandri MT., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;183(4):381–387. DOI: 10.1530/EJE-20-0335
8. Urhan, E., Karaca, Z., Kara, C.S. et al. The potential impact of COVID-19 on thyroid gland volumes among COVID-19 survivors. *Endocrine*. 2022;76:635–641 (). DOI:10.1007/s12020-022-03019-6
9. Brancatella A., Ricci D., Cappellani D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(10):dgaa537. DOI: 10.1210/clinem/dgaa537
10. Medas F., Dobrinja C., Abdullah Al-Suhaimi E., Altmeier J., Anajar S., Enes Arikian A., Azaryan I., Bainset L. et al. Effect of the COVID-19 pandemic on surgery for indeterminate thyroid nodules (THYCOVID): a retrospective, international, multicentre, cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11:402–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00094-3
11. Popa O., Barna R.A., Borlea A., Cornianu M., Dema A. and Stoian D. The impact of the COVID-19 pandemic on thyroid nodular disease: a retrospective study in a single center in the western part of Romania. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1221795. DOI: 10.3389/fendo.2023.1221795
12. Giannoula E., Iakovou I., Giovanella L., Vrachimis A. Updated clinical management guidance during the COVID-19 pandemic: thyroid nodules and cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2022;186(4):G1–G7. DOI: 10.1530/EJE-21-0716
13. Vrachimis A., Iakovou I., Giannoula E., Giovanella L. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of thyroid nodules and cancer. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;183(1):G41–G48. DOI: 10.1530/EJE-20-0269
14. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
15. ETA Public Health Board Statement: COVID-19: information and

- recommendations for patients with thyroid diseases. [Electronic resource]. URL: <https://www.eurothyroid.com/files/download/ETA-PHB.pdf> Assessed on 4 May 2020.
16. Jantarapootirat M., Traiwanatham S., Hirunpat P., Boonsomsuk W., Sungkanuparph S., Sriphrapradang C. Thyroid incidentalomas in hospitalized patients with COVID-19: a single-center retrospective analysis. *J. Endocrinol. Soc.* 2023;7(6):bvad060. DOI: 10.1210/jendso/bvad060
  17. Zubov A.D., Zubov A.A., Zyatjeva A.P. Changes in thyroid nodules caused by COVID-19, according to ultrasound. First observations. *Ultrasound. Med. Biol.* 2022;48:S56. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.04.162
  18. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узловой зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия.* 2016;10(1):5–12. [Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A., Rummyantsev P.O., Fadeyev V.V. Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment. *Endocrine Surgery.* 2016;10(1):5–12. (In Russian)]. DOI:10.14341/serg201615-12
  19. Lei Z., He Z., Mei Y., Qi X., Yu P., Xu G., Cheng H., Bai R., Deng J. Associations of psychological status and ultrasonic characteristics of thyroid nodules in adults during the COVID-19 pandemic. *Front. Psychol.* 2023;14:1202122. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1202122
  20. Фисенко Е.П., Сенча А.Н., Катрич А.Н., Сыч Ю.П., Цветкова Н.В., Борсуков А.В., Костромин Е.В. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2019;15(2):55–63. [Fisenko E.P., Sencha A.N., Katrich A.N., Sych Yu.P., Tsvetkova N.V., Borsukov A.V., Kostromina E.V. On the need to introduce the TI-RADS classification in Russia. *Clinical and experimental thyroidology.* 2019;15(2):55–63. (In Russian).] DOI: 10.14341/ket10115
  21. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. *Научно-методическое издание.* СПб., ЭЛБИ СПб. 2001:239. [Shustov S.B., Khalimov Yu.Sh. Functional and topical diagnostics in endocrinology. *Scientific and methodological publication.* SPb., ELBI SPb. 2001:239. (In Russian)].
  22. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4
- Поступила 05.04.2024  
Принята в печать 21.05.2024
- Информация об авторах**  
Некрасов Андрей Игоревич — аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0004-3733-0668>  
Починка Илья Григорьевич — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>  
Стронгин Леонид Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-2645-2729>  
Орлинская Наталья Юрьевна — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, заведующий отделением патологической анатомии университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>  
Луговая Лия Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>  
Мельниченко Олеся Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8560-023X>
- Information about the authors**  
Andrey I. Nekrasov — postgraduate student of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-3733-0668>  
Ilya G. Pochinka — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>  
Leonid G. Strongin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-2645-2729>  
Natalya Yu. Orlinskaya — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Department of Pathological Anatomy of the University Clinic of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>  
Liya A. Lugovaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>  
Olesya V. Melnichenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8560-023X>

Шептулин А.А.<sup>1</sup>, Работягова Ю.С.<sup>2</sup>

## АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ И ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*: КАК ЭТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ СООТНОСЯТСЯ ДРУГ С ДРУГОМ?

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.В. Вернадского» Минобрнауки России, «Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», Симферополь, Россия

*В статье обсуждаются вопросы, касающиеся соотношения между собой аутоиммунного гастрита и инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). В литературе преобладает точка зрения, согласно которой инфекция пилорического геликобактера может выполнять роль триггерного фактора, способствуя развитию и прогрессированию аутоиммунного гастрита за счет феномена антигенной мимикрии. В то же время встречаются публикации о протективном действии инфекции *H. pylori* в отношении возникновения аутоиммунного гастрита и об отсутствии связи между указанными заболеваниями. Последние данные свидетельствуют о том, что наличие у больных аутоиммунным гастритом инфекции *H. pylori* способствует прогрессированию атрофических изменений слизистой оболочки и повышению риска возникновения рака желудка, что делает оправданным проведение в таких случаях эрадикационной терапии, позволяющей предотвратить прогрессирование заболевания и развитие осложнений.*

**Ключевые слова:** аутоиммунный гастрит; *Helicobacter pylori*; эрадикационная терапия.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Аутоиммунный гастрит и инфекция *Helicobacter pylori*: как эти заболевания соотносятся друг с другом? *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):723–726.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-723-726>

**Для корреспонденции:** Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

Arkady A. Sheptulin<sup>1</sup>, Yulia S. Rabotyagova<sup>2</sup>

## AUTOIMMUNE GASTRITIS AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION: HOW DO THESE DISEASES RELATE TO EACH OTHER?

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>S.I. Georgievsky Medical Institute V.I. Vernadsky Crimean Federal University

*The article discusses the relationship between autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. The prevailing point of view in the literature is that *H. pylori* infection can act as a trigger factor, contributing to the development and progression of autoimmune gastritis due to the phenomenon of antigen mimicry. At the same time, there are publications on the protective effect of *H. pylori* infection in relation to the occurrence of autoimmune gastritis and the absence of a link between these diseases. Recent data indicate that the presence of *H. pylori* infection in patients with autoimmune gastritis contributes to the progression of atrophic changes of the mucous membrane and an increased risk of gastric cancer, which makes it justified to carry out eradication therapy in such cases, which allows to prevent the progression of the disease and the development of complications.*

**Keywords:** autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori*, eradication therapy.

**For citation:** Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* infection: how do these diseases relate to each other? *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):723–726. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-723-726>

**For correspondence:** Arkady A. Sheptulin — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 03.05.2024

Accepted 21.05.2024

Аутоиммунный гастрит представляет собой самостоятельную форму хронического гастрита, для которого характерны эндоскопические и патоморфологические признаки атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка при относительно сохранной слизистой оболочке антрального отдела, а также нередкое наличие дефицита витамина В<sub>12</sub> и макроцитарной анемии, сопутствующих аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреозит, сахарный диабет 1-го типа и др.), обнаружение антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла [1, 2]. В международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) такая форма, как

аутоиммунный гастрит, отсутствует, но в материалах известного Киотского консенсуса, посвященного проблеме гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), классификация гастрита, основанная на этиологическом принципе, начинается как раз с аутоиммунного гастрита [3].

Вопрос о том, как соотносятся между собой аутоиммунный гастрит и инфекция *H. pylori*, оценивается в имеющейся литературе противоречиво. Достаточно распространенной является точка зрения, что эта инфекция может выступать в роли триггерного фактора, приводя к выработке антител к париетальным клеткам благодаря

«феномену антигенной мимикрии» между определенными антигенами *H. pylori* и H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>АТФазы [2, 4, 5].

F. Presotto и соавт. [6] наблюдали 79 пациентов, не имевших клинических симптомов, но у которых выявлялись антитела к париетальным клеткам, и 68 человек контрольной группы, у которых указанные антитела отсутствовали. Атрофический гастрит тела желудка отмечался у 18% пациентов основной группы и лишь у 3% лиц контрольной группы ( $p = 0,01$ ). Инфекция *H. pylori* обнаруживалась у 46 больных основной группы (58%) и у 26 (39%) человек контрольной ( $p = 0,03$ ). В основной группе был достоверно ниже уровень пепсиногена I ( $p < 0,0001$ ) и достоверно выше уровень сывороточного гастрина ( $p < 0,0001$ ). Авторы сделали вывод о важной роли инфекции *H. pylori* в развитии аутоиммунного гастрита.

L.I. Veijola и соавт. [7] обследовали 14 больных с аутоиммунным гастритом и тяжелой атрофией слизистой оболочки тела желудка, у 8 из которых были выявлены антитела к *H. pylori*. У всех 8 пациентов был повышен титр антител к обкладочным клеткам, а у 4 пациентов имелись антитела к внутреннему фактору Касла. Это дало авторам основание сделать заключение о существенном значении инфекции *H. pylori* как этиологического фактора аутоиммунного гастрита.

Роль пилорического геликобактера в развитии аутоиммунного гастрита подтверждается положительным влиянием его эрадикации на течение этого заболевания. M. Stolte и соавт. [8] описали больного 21 года с гистологическими признаками активного аутоиммунного гастрита с воспалительной инфильтрацией и лимфоцитарной деструкцией большого числа фундальных желез и высоким титром антител к *H. pylori* класса IgG (243 МЕ/мл). Больному была проведена эрадикационная терапия. Через 15 мес. титр антител снизился до 11 МЕ/мл, а воспалительные изменения и деструкция желез тела желудка регрессировали. Правда, нужно заметить, что у больного исходно отсутствовали антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла, и был лишь слегка повышен уровень сывороточного гастрина.

T. Kotera и соавт. [9] привели наблюдение женщины 40 лет с аутоиммунным гастритом с выраженной атрофией, видимыми сосудами и диффузной гиперемией слизистой оболочки фундального отдела желудка в сочетании с инфекцией *H. pylori*, повышенным титром антител к париетальным клеткам (1 : 160) и повышенным уровнем сывороточного гастрина (638 нг/мл), наличием антител к пилорическому геликобактеру и антигена *H.pylori* в кале. Пациентке была проведена эрадикационная терапия. Через 7 мес. после эрадикации уменьшилась выраженность гиперемии и видимых сосудов слизистой оболочки тела желудка, снизился титр антител к париетальным клеткам (до 1:40). Гастродуоденоскопия, проведенная через 26 мес., показала дальнейшее уменьшение выраженности атрофии слизистой оболочки тела желудка и дальнейшее падение титра антител к париетальным клеткам до 1:20. H. Müller и соавт. [10] показали, что проведение эрадикации у 80 больных с аутоиммунным га-

стритом без выраженной атрофии, у которых выявлялась сопутствующая инфекция *H. pylori*, привело у 64 (80%) из них к уменьшению активности гастрита, лимфоидной инфильтрации желудочных желез и их деструктивных изменений.

Недавно опубликованный систематический обзор 13 исследований показал наличие положительной связи между инфекцией *H. pylori*, аутоиммунным гастритом, а также наличием антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла. Систематический обзор подтвердил хороший эффект эрадикационной терапии, приводящей к снижению титра указанных антител и уменьшению атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка [11].

Существует и противоположная точка зрения, согласно которой инфекция *H. pylori* играет превентивную роль в отношении развития аутоиммунного гастрита. В экспериментальном исследовании мыши, инфицированные и не инфицированные пилорическим геликобактером, получали с целью развития у них аутоиммунного гастрита спленоциты мышей, у которых была проведена тимэктомия. Через 6 мес. у неинфицированных мышей наблюдалось уменьшение содержания париетальных клеток, которые полностью сохранялись у инфицированных. Степень атрофии желудочных желез, показатели внутрижелудочного pH, уровень сывороточного гастрина, а также титр антител к париетальным клеткам был у инфицированных мышей достоверно ниже, чем у неинфицированных. Авторами был сделан вывод, что инфекция *H. pylori* предотвращает развитие аутоиммунного гастрита [12].

T. Ihara и соавт. [13] описали больную 73 лет, которой в связи с наличием у нее хронического активного гастрита, ассоциированного с пилорическим геликобактером, была проведена эрадикационная терапия. Спустя 2 мес. после эрадикации результаты <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста стали отрицательными. При этом, однако, снизился уровень пепсиногена I, значительно повысился уровень сывороточного гастрина и определялись в высоком титре антитела к париетальным клеткам и фактору Касла. Эндоскопически и гистологически были обнаружены атрофия слизистой оболочки тела желудка, а также гиперплазия энтерохромафинных клеток, характерные для аутоиммунного гастрита. В работе был сделан вывод, что эрадикация инфекции *H. pylori* привела к развитию аутоиммунного атрофического гастрита. Возникновение аутоиммунного гастрита спустя несколько лет после эрадикационной терапии по поводу гастрита, ассоциированного с пилорическим геликобактером, было отмечено и другими авторами [14]. M. Youssefi и соавт. [15] провели систематический обзор и метаанализ, включившие 1054 больных с аутоиммунным гастритом, с целью выявления возможной связи развития заболевания с инфекцией *H. pylori*. Относительный риск развития аутоиммунного гастрита при наличии данной инфекции составил 0,61 ( $p = 0,02$ ), на основании чего был сделан вывод, что наличие пилорического геликобактера играет в таких случаях превентивную роль.

Наконец, высказана также точка зрения, что между наличием инфекции *H. pylori* и развитием аутоиммунного гастрита нет никакой связи. Так, Н. Moreira-Silva и соавт. [16] не нашли у детей с аутоиммунным гастритом различий в уровне гемоглобина, гастрин в сыворотке крови, а также частоте и выраженности атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*.

А.М. Demir и соавт. [17] провели обследование 10 детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет, у которых определялись антитела к париетальным клеткам и имелись гистологические признаки аутоиммунного атрофического гастрита. При этом ни у одного пациента не была обнаружена инфекция *H. pylori*. Авторы пришли к заключению, что эта инфекция не играет никакой роли в развитии аутоиммунного атрофического гастрита у детей. А. Erdogan и U. Yimaz [18] сопоставили между собой результаты обследования 82 *H. pylori*-положительных пациентов и 96 *H. pylori*-негативных пациентов, которым была проведена эзофагогастроскопия с забором биоптаты из слизистой оболочки антрального отдела и большой кривизны тела желудка. Также у больных определялся уровень антител к париетальным клеткам и витамина В<sub>12</sub>. Было показано, что частота обнаружения антител к париетальным клеткам и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, а также уровень витамина В<sub>12</sub> достоверно не различались в обеих группах. Авторы сделали вывод, что эти результаты не подтверждают наличие какой-либо связи между инфекцией *H. pylori* и развитием аутоиммунного гастрита.

С учетом разноречивости мнений, касающихся соотношения аутоиммунного гастрита и инфекции *H. pylori*, большой интерес представляют материалы согласительного совещания, озаглавленного как «Обновление инициативы по борьбе с гастритом в реальном мире». В их подготовке к публикации участвовали такие известные гастроэнтерологи, как Д. Грэхэм (США), П. Мальфертайнер (Германия), Е.Й. Куйперс (Нидерланды) и др. Конечной целью этого согласительного совещания, как подчеркнули его организаторы, «было и остается продвижение в дальнейшем улучшении клинического ведения пациентов с гастритом» [19].

В согласительном совещании участвовали представители из Европы, Северной и Южной Америки, Африки, Азии и Австралии. Было создано 36 международных рабочих групп. С 7 по 10 ноября 2022 г. в Венеции состоялась очная встреча, где было проведено голосование. Положение считалось принятым, если его одобрили полностью или с ограничениями (суммарно) более 80% голосовавших. Качество доказательности оценивалось как высокое (А), умеренное (В), низкое (С) и очень низкое (Д). В зависимости от силы рекомендации она могла быть сильной (1) или слабой (2).

Участники совещания выделили 3 варианта развития атрофического гастрита: при *H. pylori*-ассоциированном гастрите, при аутоиммунном гастрите и при сочетании *H. pylori*-ассоциированного гастрита с аутоиммунным. При длительно существующем гастрите, связанном

с пилорическим геликобактером, атрофические изменения затрагивают вначале слизепroduцирующие клетки антрального отдела, постепенно распространяясь на слизистую оболочку фундального отдела. Атрофия слизистой оболочки антрального и фундального отдела может иметь своим результатом развитие панатрофического гастрита. При аутоиммунном гастрите атрофические изменения ограничиваются слизистой оболочкой фундального отдела, при этом слизистая оболочка антрального отдела остается сохранной. При сочетании *H. pylori*-ассоциированного гастрита и аутоиммунного гастрита процесс атрофии затрагивает как слизистую оболочку антрального отдела, так и фундального отдела, также заканчиваясь панатрофическим гастритом. Таким образом, если у больных с аутоиммунным гастритом выявляются воспалительные и атрофические изменения слизистой оболочки антрального отдела, есть все основания думать о предшествующем или сопутствующем *H. pylori*-ассоциированном гастрите. В этом плане заслуживает внимание принятый участниками совещания тезис 2.5.4.

*Тезис 2.5.4. Предполагается, что у части больных в роли триггера аутоиммунных изменений, ведущих к атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка, может выступать инфекция H. pylori (полное одобрение — 96%, одобрение с ограничениями — 4%, качество доказательности и сила рекомендации — А1).*

В комментарии к данному тезису говорится, что первичный аутоиммунный гастрит (т.е., не имеющий отношения к инфекции *H. pylori*) характеризуется высокой частотой, особенно в странах с низкой распространенностью инфекции *H. pylori*, а также у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и другими аутоиммунными заболеваниями. Пилорический геликобактер способен выступать триггером аутоиммунных процессов, ведущих к атрофии слизистой оболочки фундального отдела (вторичный аутоиммунный гастрит). Это может быть результатом выработки антител к париетальным клеткам в ответ на антигены пилорического геликобактера (антигенная мимикрия). Существует предположение, что предшествующий или сопутствующий *H. pylori*-ассоциированный гастрит у больных с аутоиммунным гастритом повышает у них риск развития рака желудка.

Через все материалы представленного согласительного совещания красной нитью проходит положение о том, что при наличии пилорического геликобактера эрадикация этой инфекции является единственным эффективным методом лечения, который может остановить, а иногда и привести к обратному развитию изменений слизистой оболочки желудка, а также предотвратить возникновение рака желудка.

Таким образом, с учетом приведенных выше положений упомянутого согласительного совещания можно прийти к заключению, что в настоящее время имеется больше данных в пользу возможного участия инфекции у больных в развитии аутоиммунного гастрита, в ее отрицательном влиянии на его течение. В случае обнаружения у больных с аутоиммунным гастритом данной

инфекции им показано проведение эрадикационной терапии, позволяющей предотвратить прогрессирование атрофических изменений слизистой оболочки желудка и развитие осложнений. В целом вопрос о соотношении между собой аутоиммунного гастрита и инфекции *H. pylori* требует дальнейших исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Clinical recommendations of Russian gastroenterological association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Shah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J. Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. *Gastroenterology*. 2021;16(4):1325–1332. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D., El-Omar E.V., Miura S., Haruma K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med. Wochenschr*. 2016;166(13):424–430. DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5
- Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2021;4:17562848211038771. DOI: 10.1177/17562848211038771
- Presotto F., Sabini D., Ceccyetto A., Plebani M., De Lazzari F., Pedini B., Betterle C. *Helicobacter pylori* infection and gastric autoimmune diseases: is there a link? *Helicobacter*. 2003;8(6):578–84. DOI:10.1111/j.1523-5378.2003.00187.x
- Veijola L.I., Oksanen A.M., Sipponen P.I., Rautelin H.I.K. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol*. 2010;16(1):83–88. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.83
- Stolte M., Meier E., Meining A. Cure of autoimmune gastritis by *Helicobacter pylori* eradication in a 21-year-old male. *Z. Gastroenterol*. 1998;36(8):641–643.
- Kotera T., Nishimi Y., Kushima R., Haruma K. Regression of autoimmune gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Case Rep. Gastroenterol*. 2023;17(1):34–40. DOI: 10.1159/000528388
- Müller H., Rappel S., Wündisch T., Bayerdörffer E., Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gastritis by *H. pylori* eradication. *Digestion*. 2001;64(1):30–39. DOI: 10.1159/000048836
- Allakky A. Exploring the association of *Helicobacter pylori* with anti-intrinsic factor and anti-parietal cell antibodies in pernicious anemia: A systematic review. *Cureus*. 2023;15(9):e45887. DOI: 10.7759/cureus.45887
- Ohana M., Okazaki K., Oshima C., Fukui T., Tamaki H., Matsura M. et al. Inhibitory effects of *Helicobacter pylori* infection on murine autoimmune gastritis. *Gut*. 2003;52(8):1102–1110. DOI: 10.1136/gut.52.8.1102
- Ihara T., Ihara N., Kushima R., Haruma K. Rapid progression of autoimmune gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern. Med*. 2023;62(11):1603–1609. DOI: 10.2169/internalmedicine.0533-22
- Sumi N., Haruma K., Inoue K., Hisamoto N., Mabe K., Sasai T. et al. A case of nodular gastritis progression to autoimmune gastritis after 10 years of *Helicobacter pylori* eradication. *Clin. J. Gastroenterol*. 2024;17(2):216–221. DOI: 10.1007/s12328-023-01897-5
- Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H., Ghazvini K., Keikha M. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases. Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021;54(3):359–369. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.08.011
- Moreira-Silva H., Silva G., Costa E., Guerra I., Santos-Silva E., Tavares M. et al. Insights into pediatric autoimmune gastritis: Is there a role for *Helicobacter pylori* infection? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2019;68(6):e99–e104. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002278
- Demir A.M., Ates B.B., Hizal G., Yarman A., Kirsaciloglu C.T., Oguz A.S. et al. Autoimmune atrophic gastritis: The role of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2020;25(5):e12716. DOI: 10.1111/hel.12716
- Erdogan A., Yimaz U. Is there a relationship between *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity? *Turk. J. Gastroenterol*. 2011;22(2):134–138. DOI: 10.4318/tjg.2011.0181
- Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., Dinis-Ribeiro M., El-Serag H., Graham D.Y. et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative — updating the updates. *Gut*. 2024;73:407–441. DOI: 10.1136/gurjnl-2023—331164

Поступила 03.05.2024

Принята в печать 21.05.2024

#### Информация об авторах

**Шептулин Аркадий Александрович** — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>  
**Работягова Юлия Сергеевна** — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

#### Information about the authors

**Arkadiy A. Sheptulin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>  
**Yuliya S. Rabotyagova** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Training of Highly Qualified Medical Personnel and Additional Professional Education, S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Мельников А.П.<sup>1,2</sup>, Хрусталева Т.Ю.<sup>1</sup>, Бокарев И.Н.<sup>2</sup>

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ГЕПАРИНОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснополянского», Москва, Россия

<sup>2</sup>Всероссийская Ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий, патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, Москва, Россия

*В акушерской практике большое число пациенток получают антикоагулянтные препараты с профилактической целью. Представлен обзор используемых гепаринов; рассмотрены клинические ситуации, когда проводится профилактическое лечение гепаринами, включая вспомогательные репродуктивные технологии, акушерские осложнения беременности, особенности родоразрешения, тромботические осложнения, экстрагенитальная патология. Обсуждаются возможности улучшения исходов профилактического лечения гепаринами и предупреждения возникающих осложнений.*

**Ключевые слова:** гепаринотерапия при беременности; акушерские осложнения; экстрагенитальная патология; профилактика тромбозов.

**Для цитирования:** Мельников А.П., Хрусталева Т.Ю., Бокарев И.Н. Профилактическая гепаринотерапия в акушерской практике. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):727–735. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-727-735>

**Для корреспонденции:** Хрусталева Таисия Юрьевна — e-mail: [khrustalev100@mail.ru](mailto:khrustalev100@mail.ru)

**Andrey P. Melnikov<sup>1,2</sup>, Tatyana Yu. Khrustaleva<sup>1</sup>, Igor N. Bokarev<sup>2</sup>**

### PREVENTIVE HEPARIN THERAPY IN OBSTETRIC PRACTICE

<sup>1</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after V.I. Krasnopolsky Academy, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov, Moscow, Russia

*In obstetric practice, a significant number of patients receive anticoagulant medications for prophylactic purposes. This review presents the types of heparins used and examines clinical situations where prophylactic treatment with heparins is administered, including assisted reproductive technologies, obstetric complications of pregnancy, aspects of delivery, thrombotic complications, and extragenital pathology. The possibilities for improving the outcomes of prophylactic treatment with heparins and preventing arising complications are discussed.*

**Key words:** heparin therapy during pregnancy; obstetric complications; extragenital pathology; thrombosis prevention.

**For citation:** Melnikov A.P., Khrustaleva T.Yu., Bokarev I.N. Preventive heparin therapy in obstetric practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):727–735. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-727-735>

**For correspondence:** Taisiya Yu. Khrustaleva — e-mail: [khrustalev100@mail.ru](mailto:khrustalev100@mail.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 08.02.2024  
Accepted 20.02.2024

Профилактика тромбозомболических осложнений является актуальной задачей в современной клинической медицине, в том числе в акушерстве и гинекологии. Как известно, «профилактика — совокупность мероприятий, направленных на охрану здоровья, предупреждение возникновения и распространения болезней человека» [1]. Профилактическое лечение антикоагулянтами подразумевает под собой применение препаратов, направленных на предотвращение артериальных и венозных тромбозов, тромбозов микроциркуляции. В современной акушерской практике широко применяется профилактическое антикоагулянтное лечение — это связано с попыткой улучшить исходы беременности и родов для матери и плода, а также частой встречаемостью тяжелой экстрагенитальной патологии и достоверным увеличением тромботических осложнений при беременности, родах и послеродовом периоде. Профилактическое лечение пациентов группы высокого риска препятствует воз-

никновению или рецидиву тромботических осложнений и прогрессированию заболеваний, где нарушения гемокоагуляции являются звеном патогенеза.

Частота венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) в странах мира различна: наиболее высокая частота (более 1,4 на 1000 человеко/лет) наблюдается в Норвегии, Франции, Испании, Германии, Аргентине; низкая (менее 0,2) — отмечается в Тайване, Корее, Гонконге [2]. Частота ВТЭО составляет 1,2 на каждые 1000 родов, связанные с ними осложнения являются ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности [3].

### Особенности беременности, изменения фармакокинетики

Знание физиологических изменений гомеостаза при беременности помогает решить три важные задачи: во-первых, правильно диагностировать и лечить болезни, возникающие при беременности, во-вторых, выявить

особенности действия лекарств во время беременности, в-третьих, правильно оценить создаваемые фармакокинетические модели и лекарственные взаимодействия, получая возможность корректировать дозу препаратов согласно сроку беременности [4]. Прогрессирование беременности сопровождается изменением фармакокинетики, потому что увеличиваются масса тела, объем циркулирующей крови (ОЦК); увеличение объема распределения и скорости клубочковой фильтрации по мере прогрессирования беременности создают предпосылки для увеличения клиренса низкомолекулярных гепаринов (НМГ), возникает дилемма однократного или многократного применения НМГ и целесообразности контроля антиФХа активности [5]. Другие изменения связаны со снижением моторики желудочно-кишечного тракта, увеличением pH желудочного сока, содержания воды и объема плазмы, снижением концентраций белков (альбумина), связывающих лекарства, изменением активности ферментов, метаболизирующих лекарства, в частности, метаболизма изоферментов и цитохромов P450 и уридин-5-дифосфоглюкорозилтрансферазы и ее изоферментов, увеличением массы тела, включая жировую прослойку. Эти особенности меняют основные параметры фармакокинетики: время полувыведения, клиренс (максимальный и минимальный), соотношение концентрации к дозе, кривую насыщения, объем распределения, связывание с белками — свободную фракцию [5].

Профилактические дозы НМГ у тучных зависят от степени ожирения: при ИМТ больше 30 кг/м<sup>2</sup> рекомендуется эноксапарин натрия 40 мг два раза в сутки,

дальтепарин 5000 ЕД дважды в сутки или тинзапарин 175 МЕ/кг однократно; при морбидном ожирении (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>) рекомендуется применять дозу эноксапарина 0,8 мг/кг в два приема и не увеличивать дозировку дальтепарина и тинзапарина, если масса тела пациентки менее 140 кг [6].

Течение беременности сопровождается различной степенью риска возникновения ВТЭО в зависимости от срока гестации по сравнению с небеременными, где частота ВТЭО принимается за единицу. Этот риск в первом триместре увеличивается в 1,6 раза, во втором — в 2,1, в третьем — в 6,1, в послеродовом периоде — в 22 раза, причем наиболее часто тромбозы имеют место в первые три недели после родов. Авторы публикации обоснованно ставят вопрос о назначении препаратов для профилактического анитикоагулянтного лечения (ПАТ) начиная с третьего триместра беременности и с ее обязательным продолжением в послеродовом периоде [7]. Лекарства для лечения ВТЭО во время беременности представлены в табл. 1.

Противопоказаниями к назначению гепаринов являются: наличие гепарининдуцированной тромбоцитопении в анамнезе, аллергические реакции, геморрагические диатезы, печеночная, почечная недостаточность, тромбоцитопения, язвы желудка или кишечника, гипертензия, геморрагический инсульт (с осторожностью!), аневризма артерий головного мозга, ретинопатия, кровоизлияния в стекловидное тело, эндокардит (с осторожностью!) [9].

ПАТ показана при беременности при риске 2% ВТЭО и у родильниц в течение 6 нед. при риске ВТЭО более 1% [10]. До настоящего времени для ПАТ оконча-

**Таблица 1. Профилактические и лечебные дозировки антикоагулянтов [8]**

**Table 1. Preventive and therapeutic dosages of anticoagulants [8]**

Группа веществ Group of substances	Активное вещество Drug substance	Препарат Drug	Дозировка Dosage	
			Профилактическая Preventive	Терапевтическая Therapeutic
Низкомолекулярные гепарины Low molecular weight heparin	Сертопарин Sertoparin	Моно-эмболекс (Аспен) Mono-embolex (Aspen)	1 × 3000 МЕ в сут 1 × 3000 IU per day	2 р/д 8 МЕ в/в (независимо от ИМТ) twice a day 8 IU I/v (regardless of BMI)
	Дальтепарин Dalteparin	Фрагмин (Пфайзер) Fragmin (Pfizer)	1 × 5000 МЕ 1 × 5000 IU	2 р/д 100 МЕ/кг в/в twice a day 100 IU/kg I/v  1 р/д 200 МЕ/кг в/в once a day 200 IU/kg I/v
	Эноксапарин натрия Enoxaparin sodium	Клексан (Санofi) Kleksan (Sanofi)	1 × 40 мг 1 × 40 mg	2 р/д 1 мг/кг в/в twice a day 1 mg/kg I/v
	Надропарин кальция Calcium Nadroparin	Фраксипарин (Аспен) Fraxiparin (Aspen)	1 × 0,3 мл п/к. 1 × 0.3 ml subcutaneously	2 р/д 0.1 мл на 10 кг веса п/к. twice a day 0.1 ml per 10 kg of body weight, subcutaneously
	Тинзапарин Tinzaparin	Иннохеп (ЛЕО Фарма) Innohep (LEO Pharma)	1 × 4500 МЕ п/к 1 × 4500 IU subcutaneously	1 раз 175 МЕ/кг п/к. once a day 175 IU/kg, subcutaneously
Пентасакхарид Pentasaccharide	Фондапаринукс Fondaparinux	Арикстра (Аспен) Arikstra (Aspen)	1 × 2,5 мг п/к. 1 × 2.5 mg, subcutaneously	< 50 кг веса — 5 мг п/к 50–100 кг веса — 7,5 мг п/к. > 100 кг веса 10 мг п/к < 50 kg of weight — 5 mg, subcutaneously 50 – 100 kg of weight — 7.5 mg, subcutaneously > 100 kg of weight 10 mg, subcutaneously

тельно не определена оптимальная пиковая активность антиFXa при использовании ПАТ, которая, по мнению R.K. Leaf и соавт. (2017), составляет 0,1–0,3 либо 0,16–0,24 МЕ/мл по данным Н.А. Шабановой, М.С. Зайнулиной (2011) [11]; по нашему мнению, оптимальными показателями являются 0,3–0,5 МЕ/мл. Существует опасность использования недостаточных профилактических доз НМГ, что приводит к реактивной гиперкоагуляции: так, применение фраксипарина 0,3 мл и фрагмина 2500 ЕД однократно у беременных не дает профилактического эффекта, поэтому препараты применяются дважды в сутки либо увеличивается доза препарата [11].

### Группы риска и тромбофилия

При наличии экстрагенитальной патологии и беременности важной проблемой является выделение факторов риска, к которым относятся: наличие ВТЭО в личном и семейном анамнезе, возраст (более 35 лет), паритет (3 и более родов), наличие многоплодной беременности, привычное невынашивание, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) при предыдущих беременностях, ожирение, иммобилизации (постельный режим 3–7 дней), родоразрешение кесаревым сечением, наличие порока сердца, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), заболеваний печени и почек, воспалительных заболеваний кишечника, гнойно-септических заболеваний, а также варикозного расширения вен ног. У женщин с тромбофилией FV Лейден, МТГФР С677Т, PAI-I ВТЭО встречались достоверно чаще по сравнению с контрольной группой [11]. К новым факторам риска ВТЭО следует отнести ВИЧ инфекцию, серповидноклеточную анемию [12]. У беременных риск ВТЭО увеличивается в зависимости от возраста: так, у 20-летних относительный риск равен 1,8, а у 40-летних — 5,5; при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) риск в 2–3 раза выше, при АГ у беременных — в 2 раза, при наличии ПЭ — в 7–8 раз выше [2]. Существенным фактором тромботического риска является наличие нефротического синдрома у беременных, который может присоединяться по мере прогрессирования беременности. Клинические проявления: тромбоз почечной вены, тромбоз глубоких вен (ТГВ), изредка — церебральный венозный тромбоз (ЦВТ). Назначение преднизолона улучшает исход на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии, показан контроль активности процесса в динамике [13].

Тромбофилия — это врожденное состояние организма человека, возникающее вследствие генетических дефектов и характеризующееся сочетанием активации свертывания крови и снижением возможностей противотромботической защиты, что приводит в клинической практике к увеличению частоты тромбозов и акушерских осложнений. Диагноз тромбофилии правомочен при наличии следующих аллелей генов: FII G20210A-A, FII Thr165Met- Met, FV Лейден G/A-A, A/A, PAI-1 4G/5G-4G, 4G, ACE I/D-D, MTRR A/G-G; а также при содержании гомоцистеина более 15 мкмоль/л, антитромбина III (АТ III) — менее 75%, протеина С — менее 65%, протеи-

на S — менее 55%; следует отметить, что дефицит АТ III, протеина С в популяции РФ встречается крайне редко [14]. По данным Британского общества гематологии, к врожденным тромбофилиям относят: мутации FV Лейден, FII G20210A, дефицит АТ III, протеина S, протеина С; к приобретенным — антифосфолипидный синдром (АФС), пароксизмальную ночную гемоглобинурию, миелопролиферативные заболевания (myeloproliferative neoplasms — MPN), наличие мутации JAK2, при отсутствии MPN фенотипа, который включает истинную полицитемию (polycythaemia vera — PV), эссенциальную тромбоцитемию (essential thrombocythemia — ET), первичный миелофиброз (primary myelofibrosis — PMF) [15]. У молодых пациенток с гетерозиготным носительством FV Лейден риск ВТЭО чрезвычайно низкий. У пациенток без тромбоза с гетерозиготным носительством FV Лейден, FII, дефицитом протеина S, протеина С, ежегодный риск ВТЭО равен риску развития массивного кровотечения при антикоагулянтной терапии, поэтому профилактика не показана. При выявлении тромбофилии в процессе обследования родственников с тромбозом в анамнезе, генетические исследования имеют клиническую ценность при возникновении тромбозов на фоне гормональной терапии и в процессе беременности [3]. Тромбофилия является достоверно значимым фактором риска необъяснимых акушерских потерь у пациенток, где исключены другие факторы: анатомические, инфекционные, генетические, аутоиммунные. Антикоагулянтное лечение беременных с дефицитом АТ III, PC, PS, помимо предотвращения ВТЭО, уменьшает также частоту акушерских потерь [16].

### Клинические ситуации

Лечение после острого эпизода ТЭБ, ТГВ, ТЭЛА. Тромботические поражения включают в себя ТГВ ног, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) ног, тромбоз вен верхних конечностей, ЦВТ, тромбоз сосудов кишечника, почек, печени, тромбоз вен сетчатки [10]. Редкими местами тромбоза считаются: тромбоз селезеночной вены, портальной вены, мезентериальных вен, синдром Бадда-Хиари, тромбоз сосудов головного мозга [15]. Существует неутешительная статистика по соотношению бессимптомного ТГВ с клиническими проявлениями: соотношение в среднем составляет 14 : 1 и широко варьирует от 3 : 1 до 104 : 1. Бессимптомная ТЭЛА диагностируется в одном проценте случаев интерпретации всех результатов КТ грудной клетки, при этом пациенты с бессимптомным течением болезни должны получать то же лечение, что и с клиническими проявлениями, во избежание развития дальнейших осложнений [10]. Острый ТГВ — это тромбоз менее 14 дней, хронический — ТГВ более 28 дней, если в течение трех месяцев по данным объективного ультразвукового исследования (УЗИ) или венографии имеются остаточные тромботические массы, то это резидуальный тромбоз [17].

Пациенткам с ТГВ или ТЭЛА во время предыдущих беременностей требуется ПАТ во время текущей бере-

менности. Частота послеродовых ВТЭО при использовании НМГ у женщин высокой группы риска была значительно ниже, чем в контрольной группе, но сопровождалась большим количеством кровотечений, что диктует необходимость контроля проводимой терапии [18]. При эпизоде ТЭЛА во время беременности лечение продолжается течение 6 недель, а далее еще минимум полтора месяца [19].

По данным национального регистра статистики Дании, за последние 20 лет (1997–2017) частота ТПВ у 1 276 046 беременных и родильниц составила: в первом триместре — 0,1 на 1000 человеко/лет, во втором — 0,2, в третьем — 0,5, в послеродовом периоде 1,6 на тысячу человеко-лет, при этом частота ТЭЛА составила 10,4% у пациенток с ТГВ и всего лишь 0,1% у женщин без ТГВ [20]. ТПВ у беременных по современным представлениям подлежит лечению НМГ [3]. Остаточный венозный тромбоз, диагностированный с помощью УЗИ через 3 мес. после острого эпизода, связан с повышенным риском рецидива и может быть использован как маркер, подтверждающий необходимость продолжения лечения [2].

Как показали данные литературы, беременность с имплантированным кава-фильтром возможна, однако требует применения НМГ. НМГ также требуется при использовании варфарина, если НМО составляет менее 2,0 у небеременных пациенток [21]. До беременности пациентки с имплантированным кава-фильтром должны быть обследованы с помощью рентгенологического, ультразвукового методов, компьютерной томографии, венографии для подтверждения правильного расположения импланта (описан случай перфорации матки с гибелью плода при смещении кава-фильтра). Общая частота осложнений беременности составила 5% (22). Кава-фильтры не предназначены для профилактики, они используются у пациенток с противопоказаниями к антикоагулянтному лечению. Современным показанием к имплантации кава-фильтров является лишь непереносимость антикоагулянтов и неэффективность лечения антикоагулянтами (которая в ряде случаев может быть обусловлена нерациональным использованием препаратов) [23].

**Экстрагенитальная патология.** Наличие экстрагенитальной патологии предрасполагает к развитию ВТЭО при беременности. Приоритетными нозологиями являются: гипертоническая болезнь, венозные тромбозы, поражения ЦНС (синус-тромбоз, геморрагический инсульт, ишемический инсульт), врожденные и приобретенные пороки сердца, искусственные механические клапаны сердца, недостаточность кровообращения, гематологические болезни.

ПАТ показана при недостаточности кровообращения со снижением фракции выброса желудочков меньше 35% при кардиомиопатии, связанной с беременностью, при наличии внутрисердечного тромба, предсердных тахикардиях у беременных [24].

Актуальной проблемой современной акушерской практики является предотвращение рецидива после эпизода ЦВТ — этот риск составляет 4% в год, за исключением пациентов с онкологией, беременных и носителей

АФС. По данным L. Shu и соавт. (2022), факторами, способствующими ретромбозу, являлись: принадлежность к африканской расе, ВТЭО в анамнезе, наличие АФА. ЦВТ обычно бывает у молодых женщин, у пациенток с тромбофилией, у беременных и родивших, у женщин принимающих оральные контрацептивы. Ежегодная частота составляет 10–20 наблюдений на 100 тыс. пациенток [25]. При беременности частота ЦВТ прогрессивно возрастает, составляет 30 на 100 тыс. родов и состоит в равных долях из геморрагического, ишемического инсультов и тромбоза венозного синуса головы. У пациенток с ЦВТ в анамнезе при беременности показано назначение ПАТ [26]. У беременных с ЦВТ для улучшения исходов проводится антикоагулянтное лечение как в острую фазу, так и в последующем для профилактики рецидива. Наряду с быстрой диагностикой патологии, антикоагулянтное лечение способствует улучшению исходов при ЦВТ у беременных [27]. Беременные с ЦВТ по сравнению с небеременными имели более тяжелое течение заболевания и требовали длительного (до года) антикоагулянтного лечения [28].

**Аутоиммунные заболевания, АФС.** Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к аутоиммунным заболеваниям, сопровождается плохими акушерскими исходами, рецидивами тромбозов и требует постоянного профилактического лечения. Применение гепарина и ацетилсалициловой кислоты (АСК) снижает число повторных выкидышей при АФС. С целью снижения неудач при беременности до настоящего времени неизвестны оптимальные дозировки АСК и гепаринов, а также их виды. Сочетание гепарина и АСК у женщин с антифосфолипидными антителами увеличивает вероятность рождения живых детей [29]. При АФС у беременных используются НМГ и АСК в терапевтической (антиФХа активность 0,3–0,7 МЕ/мл) или высокой (антиФХа активность 1,0–1,2 МЕ/мл) дозировках [30]. У беременных с АФС (присутствуют лабораторные и клинические признаки) лечение продолжается на протяжении всей беременности с использованием профилактических или промежуточных доз НФГ или НМГ в комбинации с низкими дозами АСК 75–100 мг в день, что приводит к достоверно лучшему исходу беременности по сравнению с группой, не получавшей лечения [31]. По данным Н.А. Шабалиной и М.С. Зайнулиной (2011) у 17% женщин с ВТЭО диагностирован АФС, тогда как в контрольной группе этой патологии не было [11].

Часть пациенток с АФС имеет повышенный риск развития КАФС из-за особенностей генов, ответственных за регуляцию комплемента. Положительный результат модифицированного Нам теста свидетельствует о возможности рецидива даже у пациенток с лечебной дозой антикоагулянта. Регуляторными генами являются CFH, CFI, CFB, C3, MCP. Основу лечения акушерского АФС составляют АСК и НМГ [32]. Выявление положительного волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипидных антител, АТ к бета-2-гликопротеину-1 может влиять на величину профилактической дозы антикоагулянта или необходимости добавления АСК [33].

**Поражения сердечно-сосудистой системы, механические клапаны сердца.** Беременность у пациенток с механическими клапанами сердца требует профилактического лечения назначением антивитаминов К (АВК) и гепарина, либо НМГ, либо АСК, либо НМГ и АВК. Дозировка НМГ подбирается по показателям антиФХа 1,0–1,2 Ед/мл для митрального и аортального клапанов при пиковых значениях и не менее 0,6 Ед/мл при минимальных концентрациях. При адекватной дозе НФГ активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) чуть менее 2-х контролей [34]. I. Vianca и соавт. (2017) считают целесообразным контролировать антиФХа активность для оптимизации лечения НМГ у беременных; иногда следует определять не только пиковые, но и минимальные показатели ФХа активности [24]. Режимы антикоагулянтной профилактики следующие: а) адаптированные дозы НМГ дважды на протяжении всей беременности; при этом уровни пикового антиФХа активности через 4 ч после подкожной инъекции соответствуют цифрам производителя; б) адаптированные дозы НФГ на протяжении беременности назначаются дважды в сутки, чтобы держать промежуточные интервалы АЧТВ в два раза больше нормы, либо уровни пикового анти-ФХа активности составляют от 0,35 до 0,70 Ед/мл; в) НФГ или НМГ до 13 нед. беременности с последующим использованием варфарина до доношенного срока беременности, ког-

да следует вернуться к приему НФГ или НМГ [31]. Через 48–72 ч после родов следует начать прием АВК, по достижению МНО более 2,0 можно отменять НМГ [34]. В крупной публикации из Южной Африки ведение пациенток с механическими клапанами сердца осуществлялось с помощью назначения НФГ внутривенно в непрерывном режиме с 6 до 12 нед. и при доношенном сроке беременности (с 37 нед.), и при родоразрешении, а также варфарина с 12-й по 36-ю неделю. Профилактическое лечение у таких женщин по-прежнему остается нерешенной клинической проблемой в связи с плохими исходами беременности. Из 29 наблюдений было два случая материнской летальности, 5 релапаратомий, 8 массивных трансфузий, 6 массивных послеродовых кровотечения, 1 случай инфекционного эндокардита и 3 случая ишемических инсультов, 10 перинатальных потерь, 9 наблюдений невынашивания беременности, 1 ранняя неонатальная смерть, 20 пациенток находились в стационаре больше месяца, у 15 было три и более поступлений в стационар [35]. Данные по профилактическому лечению беременных с механическими клапанами представлены в табл. 2 [14].

**Гематологические заболевания.** Поскольку беременность при талассемии сопровождается повышенным риском ВТЭО, рекомендуется профилактика НМГ в течение недели после родов через естественные родовые пути

**Таблица 2. Профилактическое антикоагулянтное лечение у беременных с механическими клапанами сердца**

**Table 2. Preventive anticoagulant treatment in pregnant women with mechanical heart valves**

Методика Methodology	Особенности назначения Application peculiarities	Рекомендации Recommendations	Комментарии Comments
НМГ в течение всей беременности LMWH throughout pregnancy	Дважды в день подкожно Subcutaneously, twice a day	Доза в зависимости от антиХа через 4 ч после инъекции The dose depends on the Anti-Xa 4 hours after injection	Риск эмбриопатии низкий Частота тромбозов 4,3–16,7% The risk of embryopathy is low The incidence of thrombosis is 4.3–16.7%
НФГ в течение всей беременности UFH throughout pregnancy	Дважды в день подкожно Subcutaneously, twice a day	Доза зависит от АЧТВ через 6 ч после инъекции The dose depends on the APTT 6 hours after injection	Риск эмбриопатии низкий Частота тромбозов 33,3% The risk of embryopathy is low The incidence of thrombosis is 33.3%
НФГ/НМГ до 13 нед. беременности, варфарин впоследствии UFH/LMWH up to 13 weeks of pregnancy, warfarin afterwards	Клапан в аортальной позиции — целевое МНО 2,5 интервал 2,0–3,0 Митральный клапан МНО 3,0 интервал 2,5–3,5 Valve in the aortic position — target INR 2.5 interval 2.0–3.0 Mitral valve INR 3.0 interval 2.5–3.5	Возврат к гепарину после 36 нед. беременности Return to heparin after 36 weeks of pregnancy	Риск эмбриопатии 2% Частота тромбозов 8,6–22,4% Risk of embryopathy is 2% The incidence of thrombosis is 8.6–22.4%
Варфарин в течение всей беременности Warfarin throughout pregnancy	Клапан в аортальной позиции — целевое МНО 2,5 интервал 2,0–3,0 Митральный клапан — целевое МНО 3,0 интервал 2,5–3,5 Valve in the aortic position — target INR 2.5 interval 2.0–3.0 Mitral valve — target INR 3.0 interval 2.5–3.5	Возврат к гепарину после 36 нед. беременности Высокий риск тромботических осложнений, обсудить применение ацетилсалициловой кислоты Return to heparin after 36 weeks of pregnancy High risk of thrombotic complications, a need to discuss the use of acetylsalicylic acid	Риск эмбриопатии 3,7–6,4% Частота тромбозов 3,9% The risk of embryopathy is 3.7–6.4% The incidence of thrombosis is 3.9%

Примечание: НМГ — низкомолекулярные гепарины; НФГ — нефракционированный гепарин; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Note: LMWH — low molecular weight heparins; UFH — unfractionated heparin; INR — international normalized ratio; APTT — activated partial thromboplastin time.

и в течение 6 нед. после родоразрешения кесаревым сечением [36]. Частота ВТЭО составляет от 5 до 50% у пациенток с пароксизмальной ночной гемоглобинурией [15]. Существуют группы пациентов (с аутоиммунными заболеваниями, атипическим гемолитико-уремическим синдромом и др.), которым может быть недостаточно только антикоагулянтов, а необходимо их комплексное применение с моноклональными АТ против белков комплемента, гидроксихлорохином, АСК, полимерами, связывающими нуклеиновые кислоты, которые могут эффективнее предотвратить ретромбоз [37].

Акушерские осложнения. С теоретической точки зрения использование гепарина при неудачных исходах предыдущей беременности имеет большие перспективы. Гепарин и подобные ему соединения (протеогликаны, гепарансульфат) поддерживают ангиогенные факторы и их рецепторы на ранних сроках беременности, обеспечивая полноценный ангиогенез, что так важно при имплантации плодного яйца и плацентации [38].

У женщин с привычным выкидышем значимо чаще встречается тромбофилия: FV Лейден, FII G20210A, МТГФР и PAI-I [39]. Носительство аллеля Т в МТГФР С677Т увеличивало риск невынашивания беременности в 5 раз, как и наличие аллеля D в ACE I/D [40]. У женщин с сосудистыми осложнениями без тромбофилии (отсутствии FV Лейден, FII G20210A, МТГФР С677Т, дефицита АТ III, РС, PS, волчаночного антикоагулянта, средних или высоких уровней антикадиолипиновых антител, гипергомоцистеинемии) профилактическое назначение дальгепарина значительно снижало процент тяжелой ПЭ, задержки роста плода (ЗРП), ПОНРП. Дальгепарин оказался эффективным в снижении частоты серьезных осложнений при беременности (ПЭ, гибели плода, ПОНРП, ЗРП ниже 5-го процентиля) у пациенток без тромбофилии [41]. Однако большинство авторов не считают ПАТ показанной у пациенток с акушерскими осложнениями без доказанной тромбофилии. Имеются сообщения о предотвращении ПЭ назначением гепаринов и/или АСК, но оптимальные дозы, комбинации и длительность лечения не определены [42]. Также существует мнение, что использование НФГ или НМГ у пациенток с ПЭ в анамнезе нецелесообразно во время последующих беременностей [43].

У пациенток с ВРТ ПАТ не рекомендуется, кроме тяжелых случаев синдрома гиперстимуляции яичников, где препараты используются еще в течение трех месяцев после исчезновения клинических проявлений [31]. При повторных выкидышах пациенткам, получавшим ПАТ, удавалось пролонгировать беременность более 20 недель при повторных выкидышах неизвестной этиологии, при этом не было кровотечений, ПЭ, отслойки плаценты [44].

Во время беременности тромботические осложнения могут быть потенциально опасными как для матери, так и для плода, поэтому профилактическое лечение пациенток группы высокого риска предотвращает возможные осложнения и улучшает исходы беременности [31].

Особенности родоразрешения. Пациентки, родоразрешенные кесаревым сечением и не имеющие факторов

риска тромбоза, не получают ПАТ, им рекомендуются ранняя активизация и ношение компрессионного трикотажа. При повышенном риске ВТЭО предполагается ПАТ либо компрессионный трикотаж (у тех, кто имеет противопоказания к назначению антикоагулянтов). Родильницы после кесарева сечения с очень высоким риском тромбозов должны получать ПАТ и носить компрессионный трикотаж. После самопроизвольных родов, если имеются значительные факторы риска, ПАТ проводится до 6 недель. Беременным с острым эпизодом ВТЭО рекомендуется лечение адаптированными дозами НМГ, а не НФГ. При использовании адаптированных доз НМГ производится отмена за сутки до родовозбуждения или операции (для возможности выполнения региональной анестезии) [31].

Интервал в 12 ч рекомендуется для безопасного использования региональной анестезии в родах у пациенток, получающих ПАТ. Данная проблема должна выноситься на обсуждение мультидисциплинарной команды для определения рисков и преимуществ у конкретной роженицы. В случае применения терапевтических доз этот интервал составляет 24 ч. Возобновление ежедневного приема ПАТ возможно на следующий день после родоразрешения (12–24 ч); возврат к терапевтическим дозам рекомендован на второй или третий день; при высоком риске рецидива возможно введение профилактической дозы НМГ дважды в день либо внутривенное введение НФГ через 6–12 ч. При назначении НМГ или АВК грудное вскармливание не противопоказано, назначения прямых оральных антикоагулянтов следует избегать [45]. Leslie Skeith (2021) обращает внимание на повышенную частоту кровотечений после родоразрешения, если имеет место быстрый возврат к лечебным дозам антикоагулянтов. Возобновление лечения через 15 ч после кесарева сечения и спустя 9 ч после влагалищного родоразрешения приводит к возникновению кровотечений, требующих переливания крови, повторной госпитализации, трансфузии кровозаменителей, перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или проведения хирургического вмешательства, поэтому безопаснее назначение ПАТ и применение лечебных доз препаратов в более поздний период [45].

У пациенток с дефицитом АТ III, с гомозиготным носительством FII, не имеющих семейного анамнеза по тромбозам, профилактическая гепаринотерапия не показана, однако у пациенток с дефицитом АТ III с тромботическими осложнениями у родственников и гомозиготных по FV Лейдену или с сочетанной тромбофилией FII+FV, независимо от наличия или отсутствия семейных тромбозов, показана ПАТ для предотвращения первого эпизода ВТЭО [3].

### Причины неудач ПАТ и перспектива улучшения лечения

Стандартная дозировка антикоагулянтов по мере прогрессирования беременности может меняться в связи выявлением осложнений ее течения: патологической

прибавки массы тела, диабета, развития нефротического синдрома, почечной недостаточности [23].

По мнению L. Skeith (2021), частота венозных тромбозов при беременности и в послеродовом периоде примерно одинаковая, она увеличивается при наличии дополнительных факторов риска: тромбофилии, иммобилизации, ожирении. Порог риска для целесообразности профилактического лечения ВТЭО у беременных колеблется от 1–3% до 0,2%. Использование антикоагулянтов для профилактики ВТЭО после принятия клинических рекомендаций возрастает более чем в 10 раз. Частота ВТЭО остается прежней, в то время как риск появления гематом увеличивается вдвое, что делает необходимым введение взвешенного индивидуального подхода учета риска и выгоды использования ПАТ [45].

После эпизода ВТЭО на протяжении определенного времени имеется риск рецидива, составляющий 3–5% в год (по данным авторов — 2,6%), что требует ПАТ. Существует проблема оптимизации срока лечения: слишком короткий срок опасен рецидивом, но минимизирует геморрагические осложнения; продолжительное лечение предохраняет от тромбоза, но связано с возможным осложнением в виде кровотечения [46].

Существующие клинические рекомендации по профилактике ВТЭО в акушерской практике, разработанные английским обществом акушеров-гинекологов, в настоящее время внедряются недостаточно. Так, в центре третьего уровня в Южной Индии профилактика гепарином после родов была показана 601 (36,4%) пациентке, а реально выполнено у 5 (0,8%) пациенток, из которых три пациентки относились к группе высокого риска и две — к группе среднего риска [47].

Перспективно использование новых фармакологических препаратов для профилактики ВТЭО, механизм действия которых связан с факторами коагуляции FXI и FXII. Следует работать над созданием электронной истории болезни с интегрированными протоколами и возможностью расчета индивидуального риска с учетом диагноза, возраста, массы тела, особенностей протекания беременности и родоразрешения [48].

Современные лабораторные исследования, например, положительный mНам, отложение компонента комплемента C5b-9 на поверхности клеток, наряду с наличием высокой частоты редких вариантов в регуляторных генах комплемента выделяют группу пациенток, склонных к неконтролируемой активации комплемента и тяжелым тромботическим осложнениям, резистентным к антикоагулянтной терапии, что делает неэффективным стандартное антикоагулянтное лечение и требует индивидуального подхода к назначению антикоагулянтов [49].

Имеется экстрагенитальная патология, при которой существует избыток выработки тромбина, но и, возможно, нарушение регуляции прокоагулянтного, антикоагулянтного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции, приводящее к артериальным и венозным тромбозам, где рутинное применение профилактических доз антикоагулянтов является недостаточным и требует комбинированной профилактики [50].

Следует помнить, что существуют клинические ситуации, когда монотерапия антикоагулянтами недостаточна и следует комбинировать их с другими препаратами, чтобы не допустить ретромбоза.

Снижению риска тромботических эпизодов в послеродовом периоде, которые, как показывает практика, наиболее часты в связи с беременностью и родами, будет способствовать междисциплинарное взаимодействие, введение пациенток врачами акушерами-гинекологами, сосудистыми хирургами, терапевтами и неврологами.

Большой проблемой современной клинической практики часто является развитие посттромбофлебитического синдрома нижних конечностей у пациенток, перенесших венозный тромбоз, формирование легочной гипертензии после перенесенный ТЭЛА, несмотря на соблюдение всех рекомендаций по лечению.

## Заключение

Профилактическая гепаринотерапия нецелесообразна: у пациенток с привычным выкидышем без подтвержденной тромбофилии, у пациенток с ВРТ при отсутствии других факторов риска, при плановом кесаревом сечении при отсутствии других факторов риска; для профилактики ПЭ во время настоящей беременности у пациенток, имевших ПЭ в предыдущих беременностях

Профилактическая гепаринотерапия обязательно показана: у пациенток с тромбофилией и акушерскими потерями, при наличии в анамнезе ВТЭО, связанных с беременностью или гормонотерапией; при этом показано обследование на тромбофилию; у беременных, перенесших острый эпизод тромбоза во время данной беременности; у пациенток с тромбофилией, дефицитом АТ III (встречается крайне редко), у пациенток с гомозиготным носительством патологического аллеля FII G20210A, FV Лейден либо гетерозиготным носительством FII и FV; у пациенток с механическими клапанами сердца в митральной или аортальной проекциях, у пациенток с подтвержденным АФС, пароксизмальной ночной гемоглобинурией и MPN.

Следует продолжить работу по выявлению маркеров тромбоза, которые помогут индивидуализировать ПАТ, оптимизировать дозы препаратов и длительность их использования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Словарь иностранных слов. Издание 8, стереотипное. Стр. 416. Москва: "Русский язык", 1981. [Dictionary of Foreign Words. Edition 8 stereotype. Pp. 416. "Russian language". Moscow, 1981 (In Russian)].
2. Pastori D., Cormaci V.M., Marucci S., Franchino G., Del Sole F., Capozza A. et al. A Comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):31–69. DOI: 10.3390/ijms24043169
3. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802

4. Eke A.C. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2022;33(5):581–598. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0312
5. Pariente G., Leibson T., Carls A., Adams-Webber T., Ito S., Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13(11): e1002160. eCollection 2016 Nov. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002160
6. Abildgaard A., Madsen S.A., Hvas A.-M. Dosage of anticoagulants in obesity: recommendations based on a systematic review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020;46(8):932–969. DOI: 10.1055/s-0040-1718405
7. Sultan A.A., West J., Tata L.J., Fleming K.M., Nelson-Piercy C., Grainge M. J. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2012;156(3):366–73. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x
8. Sucker C. Prophylaxis and therapy of venous thrombotic events (VTE) in pregnancy and the postpartum period. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020. PMID: 31949319
9. Bauersachs R.M., Dudenhausen J., Faridi A., Fischer T., Fung S., Geisen U. et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *J. Thromb. Haemost.* 2007;98(6):1237–45. DOI: 10.1160/th07-05-0329
10. Nicholson M.J., Chan N., Bhagirath V., Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J. Clin. Med.* 2020;9(8):2467. DOI: 10.3390/jcm9082467
11. Шабанова Н.А., Зайнулина М.С. Современные подходы к профилактике тромбозов при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2011;LX(3):161–168. [Shabanova N.A., Zainulina M.S. Modern approaches to the prevention of thromboembolic complications in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2011;LX(3):161–168. (In Russian)].
12. Zakai N A, McClure L A. Racial differences in venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2011;9(10):1877–82. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04443.x
13. Nakayama T., Mitsuno R., Torimitsu T., Yoshimoto N., Kanda T., Tokuyama H. et al. Difficulty in managing nephrotic syndrome-associated cerebral venous thrombosis. *CEN Case Rep.* 2021;10(1):132–138. DOI: 10.1007/s13730-020-00520-7
14. Мельников А.П., Кашук М.Г., Ахвледиани К.Н., Бокарев И.Н. Тромбофилия в акушерской практике. *Клиническая медицина.* 2021; 99(1): 15–20. [Melnikov A.P., Kashchuk M.G., Akhvediani K.N., Bokarev I.N. Thrombophilia in obstetric practice. *Clinicheskaya Medicina* 2021;99(1):15–20. (In Russian)].
15. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., Motawani J., MacCallum P., Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br. J. Haematol.* 2022;198(3):443–458. DOI: 10.1111/bjh.18239
16. Folkeringa N., Brouwer J.L.P., Korteweg F. J., Veeger N.J.G.M., Erwich J.J.H.M., Holm J. P., van der Meer J. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Clinical Trial Br. J. Haematol.* 2007;136(4):656–61. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06480.x
17. Mukhopadhyay S., Johnson T.A., Duru N., Buzza M.S., Pawar N.R., Sarkar R., Antalis T.M. Fibrinolysis and inflammation in venous thrombus resolution. *Front. Immunol.* 2019;10:1348. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01348
18. Huang Y., Li F., Li C., Liao X. Efficacy of low molecular weight heparin in preventing perinatal venous thrombosis: a meta-analysis. *Comput. Math. Methods Med.* 2022;2022:1248577. DOI: 10.1155/2022/1248577
19. Wiegers H.M.G., Middeldorp S. Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020;14:1753466620914222. DOI: 10.1177/1753466620914222
20. Wiegers H.M. G., Farkas D. K., Horváth-Puhó E., Middeldorp S., van Es N., Sørensen H. T. Incidence and prognosis of superficial vein thrombosis during pregnancy and the post-partum period: a Danish nationwide cohort study. *The Lancet Haematology.* 2023;10(5):e359–e366. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00013-3.
21. Notten P., van Laanen J.H.H., Eijgenraam P., de Wolf M.A.F., Kurstjens R.L.M., ten Cate H., ten Cate-Hoek A. Quality of anticoagulant therapy and the incidence of in-stent thrombosis after venous stenting. *J. Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2020;4(4):594–603. DOI: 10.1002/rth2.12330
22. Bistervels I.M., Geerlings A. E., Bonta P. ., Ganzevoort W., Zijlstra I.J.A.J., Middeldorp S. Pregnancy in women with an inferior vena cava filter: a tertiary center experience and overview of the literature. *Blood Adv.* 2021;5(20):4044–4053. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003930
23. Manasanch E.E., Lozier G.N. Venous thromboembolism. pp.338–355 in *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology.* (4 ed.) Editors: G.P. Rodgers, N.S. Young. Wolters Kluwer. 2018.
24. Bianca I., Geraci G., Gulizia M.M., Assenza G.E., Barone C., Campisi M. et al. Consensus Document of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), Italian Society of Pediatric Cardiology (SICP), and Italian Society of Gynaecologists and Obstetrics (SIGO): pregnancy and congenital heart diseases. *Eur. Heart J. Suppl.* 2017;19(D):D256–D292. DOI: 10.1093/eurheartj/sux032
25. Shu L., Bakradze E., Omran S.S., Giles J., Amar J., Henninger N. et al. Predictors of recurrent venous thrombosis after cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 2022;99(21):e2368–e2377. DOI: 10.1212/WNL.00000000000201122
26. Roeder H.J., Lopez J. R., Miller E.C. Ischemic stroke and cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy. *Handb. Clin. Neurol.* 2020;172:3–31. DOI: 10.1016/B978-0-444-64240-0.00001-5
27. Sharma N., Sharma S.R., Hussain M. An audit of cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium in teaching hospital in North Eastern India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019;8(3):1054–1057. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_366\_18
28. Meng S.-H., Li J.-H., Zuo L.-J., Feng L.-M. The outcomes of pregnant and postpartum patients with cerebral venous sinus thrombosis after anticoagulant therapy. Monitoring editor: Baradwan S.M. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(26):e26360. DOI: 10.1097/MD.00000000000026360
29. Hamulyák E.N., Scheres L. J.J., Marijnen M.C., Goddijn M., Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;2020(5):CD012852. DOI: 10.1002/14651858.CD012852.pub2
30. Bala M.M., Paszek E., Lesniak W., Wloch-Kopec D., Jasinska K., Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;7(7):CD012534. DOI: 10.1002/14651858.CD012534.pub2
31. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.-M., Vandvik P. O. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest.* 2012;141(2):e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300
32. Chaturvedi S., Braunstein E. M., Brodsky R.A. Antiphospholipid syndrome: complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19(3):607–616. DOI: 10.1111/jth.15082
33. Antic D., Lefkou E., Otasevic V., Banfic L., Dimakakos E., Olinic D. et al. Position paper on the management of pregnancy-associated superficial venous thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2022;28:1076029620939181. DOI: 10.1177/1076029620939181
34. Malhamé I., Othman M., Casais P., D'Souza R., Wald R. M., Silverides C. K., Sermer M., Shehata N. Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis: A Survey on Anticoagulation for Mechanical Heart Valves in Pregnancy. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:859–864. DOI: 10.1111/jth.15213.
35. Kariv S., Azibani F., Baard J., Sliwa K., Osman A., Anthony J., Soma-Pillay P. Cardiovasc J. Haemorrhage and other complications in pregnant women on anticoagulation for mechanical heart valves: a prospective observational cohort study. *Afr.* 2018;29(5):289–295. DOI: 10.5830/CVJA-2018-029
36. Origa R., Comitini F. Mediterr J. Pregnancy in thalassemia. *Hematol. Infect. Dis.* 2019;11(1):e2019019, DOI: 10.4084/MJHID.2019.019
37. Geddings J. E., Mackman N. Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2014;111(4):570–574. DOI:10.1160/TH13-10-0812
38. Chiodelli P., Bugatti A., Urbinati C., Rusnati M. Heparin/heparan sulfate proteoglycans glycomic interactome in angiogenesis: biological implications and therapeutic use. *Molecules.* 2015;20(4):6342–88. DOI: 10.3390/molecules20046342
39. Николаева М.Г., Григорьева Е.Е., Сердюк Г.В. Мамот А.П. Роль генетических детерминант тромбофилий в реализации репродуктивной функции женщин. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 29.09.2009–02.10.2009. Москва. С. 144–145. [Nikolaeva M.G., Grigorieva E.E., Serdyuk G.V. Mamot A.P. The role of genetic determinants of thrombophilias in the realization of women's reproductive func-

- tion. Materials of the X Anniversary All-Russian Scientific Forum “Mother and Child” 29.09.2009–02.10.2009, Moscow. pp. 144–145. (In Russian)].
40. Агаркова Т.А., Трифонова Е.А., Габитова Н.А. и др. Анализ генетических маркеров наследственной тромбофилии и эндотелиальной дисфункции при осложненном течении беременности. Материалы XI юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 28.09.2009–01.10.2010, Москва. С. 6–7. [Agarkova T.A., Trifonova E.A., Gabitova N.A. et al. Analysis of genetic markers of hereditary thrombophilia and endothelial dysfunction in complicated pregnancy. pp. 6–7. Materials of the XI Anniversary All-Russian Scientific Forum “Mother and Child” 28.09.2009–01.10.2010, Moscow. (In Russian)].
  41. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn S R, Magee L A, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *Randomized Controlled Trial J. Thromb. Haemost.* 2009;7(1):58–64. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x
  42. Huang J., Chen X., Xing H., Chen L., Xie Z., He S. et al. Aspirin and heparin for the prevention of pre-eclampsia: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(2):e026920. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026920
  43. Ed. J. Hirsh. Venous thromboembolism, trombophilia and pregnancy, pp 133-139 in Guidelines for Antithrombotic Therapy. 8th edition, 2008.
  44. Dias A.T.B., Modesto T.B., de Oliveira S.A. Effectiveness of the use of Low Molecular Heparin in patients with repetition abortion history: Systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist. Reprod.* 2021;25(1):10–27. DOI: 10.5935/1518-0557.20200042
  45. Skeith L. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy: cutting through the practice variation. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2021; 2021(1):559–569. DOI: 10.1182/hematology.2021000291
  46. Timp J. F., Braekkan S. K., Lijfering W. M., van Hylckama Vlieg A., Rosendaal F. R., le Cessie S., Cannegieter S.C., Rahimi K. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP). *PLoS Med.* 2019;16(10):e1002883. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002883
  47. Sahoo D.R., Dorairajan G., Palanivel C. Risk stratification for venous thrombosis in post-partum women in a tertiary care setup in south India. *Indian J. Med. Res.* 2020;152(5):523–526. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR 1564 18
  48. Posch F., Thaler J., Zlabinger G-J., Königsbrügge O., Koder S., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Soluble vascular endothelial growth factor (sVEGF) and the risk of venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Clin. Cancer Res.* 2016;22(1):200-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3358
  49. Chaturvedi S., Braunstein E.M., Yuan X., Yu J., Alexander A., Chen H. et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020;135(4):239–25. DOI: 10.1182/blood.2019003863
  50. Memtsas V.P., Arachchillage D.R. J., Gorog D.A., Muszbek L. Role, laboratory assessment and clinical relevance of fibrin, factor XIII and endogenous fibrinolysis in arterial and venous thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1472. DOI: 10.3390/ijms22031472

Поступила 08.02.2024

Принята в печать 20.02.2024

#### Информация об авторах:

Мельников Андрей Павлович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ГБУЗ МО МОНИИАГ, <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Хрусталева Таисия Юрьевна, клинический ординатор — <https://orcid.org/0009-0007-1560-5642>

Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор, президент Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, <https://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

#### Information about the authors

Andrey P. Melnikov — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after V.I. Krasnopolsky, <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>  
Taisiia Yu. Khrustaleva — clinical resident, <https://orcid.org/0009-0007-1560-5642>

Igor N. Bokarev — Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov, <https://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Кочубейник Н.В.<sup>2</sup>, Грошилин В.С.<sup>2</sup>, Кубасов Р.В.<sup>1</sup>, Закревский Ю.Н.<sup>3</sup>, Шатов Д.В.<sup>2</sup>,  
Кубасова Е.Д.<sup>1</sup>, Линченко С.Н.<sup>4</sup>, Коробицын А.П.<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ НА КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Мурманский арктический университет», Мурманск, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Изучение проблемы послеоперационных когнитивных нарушений началось с первого момента применения анестезии. За многолетнюю историю наблюдений накоплено достаточно клинической информации, однако порой она противоречива и сложна для понимания. В большинстве случаев подтверждена связь между фактом хирургического вмешательства с применением наркоза и замедлением нейрокognитивного восстановления у пациентов. До сих пор продолжается дискуссия о том, можно ли объяснить влияние анестезии на когнитивные способности самими анестетиками или же другими факторами. **Цель работы:** с помощью нарративного обзора изучить современные представления о влиянии анестезии на возникновение когнитивных нарушений и развитие в дальнейшем когнитивных дисфункций. **Материал и методы.** Для анализа литературы использованы источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary. **Результаты и обсуждение.** Проведенный обзор позволил собрать результаты многолетних клинических наблюдений, а также экспериментальных исследований. Выдвинуто несколько гипотез о потенциальных механизмах, запускающих возникновение и развитие послеоперационных когнитивных расстройств, носящих общее название «послеоперационная когнитивная дисфункция». В частности, обращено особое внимание на изменение содержания Аβ- и Tau-белковых субстанций, повышение иммунологических маркеров воспаления, нарушение регуляции кальция, митохондриальную дисфункцию. Все эти механизмы нельзя рассматривать по отдельности. Они представляют собой комплекс взаимосвязанных, последовательных явлений. В связи с увеличением распространенности среди населения различных форм деменции существует необходимость более глубокого изучения потенциальных факторов, влияющих на послеоперационные когнитивные нарушения. **Выводы.** Перед современными исследователями стоит задача дальнейшего изучения факторов риска послеоперационных когнитивных нарушений, их систематизация, разработка и внедрение в клиническую практику. Новые подходы к анестезии при хирургических вмешательствах подразумевают модернизацию методик, снижающих потенциальный риск развития когнитивных дисфункций.

Ключевые слова: анестезия; хирургическое вмешательство; послеоперационные когнитивные дисфункции.

**Для цитирования:** Кочубейник Н.В., Грошилин В.С., Кубасов Р.В., Закревский Ю.Н., Шатов Д.В., Кубасова Е.Д., Линченко С.Н., Коробицын А.П. Влияние послеоперационной анестезии на когнитивные нарушения у пациентов. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):736–741. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-736-741>

**Для корреспонденции:** Кубасов Роман Викторович — e-mail: [romanas2001@mail.ru](mailto:romanas2001@mail.ru)

Nikolay V. Kochubeinik<sup>2</sup>, Vitaly S. Groshilin<sup>2</sup>, Roman V. Kubasov<sup>1</sup>, Yury N. Zakrevsky<sup>3</sup>,  
Dmitriy V. Shatov<sup>2</sup>, Elena D. Kubasova<sup>1</sup>, Sergey N. Linchenko<sup>4</sup>, Alexey P. Korobitsyn<sup>1</sup>

## THE EFFECT OF POSTOPERATIVE ANESTHESIA ON COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS

<sup>1</sup>Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup>Murmansk Arctic University, Murmansk, Russia

<sup>4</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, Krasnodar, Russia

The study of the problem of postoperative cognitive impairment arose from the first moment of anesthesia usage. Over the long history of observations, enough clinical information has been accumulated, however, sometimes it is contradictory and difficult to understand. In most cases, the connection between the fact of surgical intervention with the use of anesthesia and a slowdown in neurocognitive recovery in patients has been confirmed. There is still an ongoing debate about whether the effects on cognitive abilities can be explained either by the anesthetics themselves or by other factors. **The aim of the work** is to use a narrative review to study modern ideas about the effect of anesthesia on the occurrence of cognitive impairment and the further development of cognitive dysfunctions. **Material and methods.** To analyze the literature, sources from the international databases Web of Science, Scopus, PubMed, as well as the national library system eLibrary were used. **Results and discussion.** The review made it possible to collect the results of long-term clinical observations, as well as experimental studies. Several hypotheses have been put forward about the potential mechanisms triggering the occurrence and development of postoperative cognitive disorders, commonly referred to as postoperative cognitive dysfunction. In particular, special attention was paid to changes in the content of Aβ- and Tau-protein substances, increased immunological markers of inflammation, impaired regulation of calcium, and mitochondrial dysfunction. All these mechanisms cannot be considered separately. It represents a complex of interrelated, consistent phenomena. Due to the increasing prevalence of various forms of dementia among the population, there is a need to solve the problem of a deeper study of potential factors affecting postoperative cognitive impairment. **Conclusions.** Contemporary researchers are faced with the task of further studying the risk factors of postoperative cognitive impairment, their systematization, development and implementation in clinical practice. New methods of anesthesia in surgical interventions involve the modernization of techniques that reduce the potential risk of cognitive dysfunction.

Key words: anesthesia; surgery; postoperative cognitive dysfunction.

**For citation:** Kochubeynik N.V., Groshilin V.S., Kubasov R.V., Zakrevsky Yu.N., Shatov D.V., Kubasova E.D., Linchenko S.N., Korobitsyn A.P. The effect of postoperative anesthesia on cognitive impairment in patients. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10): 736–741. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-736-741>

**For correspondence:** Roman V. Kubasov — e-mail: [romanas2001@mail.ru](mailto:romanas2001@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 21.05.2024

Accepted 18.06.2024

Одной из текущих научных задач современной анестезиологии является изучение вопроса о возможности анестезии вызывать временную или долговременную когнитивную дисфункцию. Еще более острой становится проблема воздействия анестезии на людей с уже имеющимися когнитивными нарушениями. У таких пациентов деменция в послеоперационном периоде оказывается намного острее. Основными ее проявлениями являются нарушения обучения, памяти и мышления.

Распространенность деменции во всем мире в последние 5 лет составила более 50 млн человек. При этом, согласно прогнозам, через 20–25 лет число заболевших увеличится как минимум в 2,5 раза [1, 2]. Лечение и уход больных с деменцией очень дорогостоящие. На сегодняшний день мировые затраты на это составляют около триллиона долларов США. Пациенты с деменцией значительно дольше находятся на стационарном лечении в послеоперационный период, у них выше частота сопутствующей патологии. Более половины случаев деменции приходится на болезнь Альцгеймера [3, 4].

Ожидаемый рост распространенности болезни Альцгеймера (БА) и других форм деменции предполагает, что в будущем система здравоохранения, и в частности, анестезиологи столкнутся с необходимостью решения серьезных проблем по ведению пациентов с этим диагнозом [5, 6]. Таким образом, становится актуальным более глубокое понимание взаимосвязи между анестезией при хирургическом вмешательстве и когнитивными нарушениями. В представленном обзоре обобщена ведущая на сегодня информация о хирургических пациентах как с ранее существовавшими когнитивными нарушениями, так и без них. Кроме того, рассмотрены возможные механизмы, которые могут играть роль в развитии послеоперационных когнитивных нарушений.

**Целью работы** явилось проведение нарративного обзора современных представлений влияния анестезии на возникновение когнитивных нарушений и развитие в дальнейшем когнитивных дисфункций.

**Материал и методы.** Для изучения поставленной проблематики проанализированы материалы из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary.

## Результаты и обсуждение

Впервые послеоперационные когнитивные дисфункции (ПОКД) и оценка риска их возникновения после общей анестезии, связанной с оперативными вмешательствами, были подробно описаны в 1955 г. [7]. В связи с чрезвычайной актуальностью этой проблемы к насто-

ящему времени проведено значительное количество исследований.

Анализ литературных данных показал большие различия в методологии, используемой для оценки когнитивных способностей, и различия в результатах статистического анализа [8, 9]. Вследствие этого зачастую выводы исследований оказывались неоднородными, а порой и противоречивыми. Таким образом, окончательные заключения о роли различных вмешательств или факторов риска периоперационных нейрокогнитивных расстройств не всегда оказывались убедительными. Имелись факты, когда пациенты самостоятельно сообщали об изменениях когнитивных способностей после операции, но при этом у них отсутствовали нарушения по результатам нейропсихологического тестирования. Как правило, у этих людей определялся высокий уровень депрессии или тревоги [10, 11]. Это подчеркивает необходимость применения когнитивных тестов и важность учета расширенной информации, когда пациенты сообщают о послеоперационных когнитивных нарушениях.

В последние годы разработаны и утверждены критерии, используемые для определения ПОКД, максимально приближенные к универсальным [12]. Согласно этим критериям когнитивные расстройства регистрируются в следующие периоды: ранний послеоперационный (1 мес. после операции), поздний послеоперационный (до 1 года после операции). Если когнитивные нарушения у пациента возникают через 12 мес. после операции, то целесообразен поиск других причин, не связанных с хирургическим вмешательством.

Соответственно в каждом из периодов определяется степень выраженности когнитивных нарушений (легкая, средняя, тяжелая). Легкие расстройства характеризуются адекватным отношением пациента к симптомам; способность вести повседневную, бытовую деятельность полностью сохранена; объективные (количественные) результаты нейропсихологических тестов могут отклоняться от нормативных значений не более чем на 1–2 стандартных отклонения. Расстройства средней степени тяжести характеризуются неустойчивыми изменениями внимания, уровня осознания (отношения пациента к симптомам); повседневная деятельность имеет некоторые ограничения; результаты нейропсихологических тестов отклоняются от нормативов на 2–3 стандартных отклонения. При тяжелых расстройствах обнаруживаются стойкие ухудшения внимания, концентрации на определенных событиях; практически отсутствует осознание пациента по отношению к симптомам, часто сопровождается сильным, тяжело купируемым эмоциональным

возбуждением или бредом; повседневная деятельность имеет выраженные ограничения; объективные показатели тестирования отклоняются от нормативов более чем на 3 стандартных отклонения.

В каждом из периодов оценивается динамика восстановления когнитивных способностей. Скорость реабилитации может быть достаточной (соответствует установленным нормативным срокам), замедленной, медленной либо динамика может отсутствовать.

В связи с широкой вариативностью проявлений послеоперационных когнитивных расстройств для постановки диагноза рекомендуется помимо скрининговых когнитивных тестов включать дополнительные, специфические исследования с последующей комплексной оценкой результатов по нескольким когнитивным областям.

### ***Влияние анестетиков на возникновение послеоперационных когнитивных дисфункций***

До сих пор предметом обсуждения остается вопрос, является ли общая анестезия сама по себе фактором риска развития ПОКД. Для выяснения этого большинство исследований посвящено сравнению изменений после применения общей анестезии (ОА) с методами, не связанными с ней. Результаты исследований определили незначительную тенденцию к увеличению ПОКД при применении общей анестезии [13, 14].

В качестве потенциального фактора риска ПОКД широко обсуждается влияние глубины анестезии [15]. Определено, что чем моложе возраст, тем менее выражена связь глубины анестезии с риском развития ПОКД [16].

Изучена связь ПОКД с нарушениями мозгового кровотока и, соответственно, насыщением кислородом. Абсолютное большинство результатов неоспоримо демонстрировало прямую зависимость: чем более выраженный был недостаток циркуляции крови, тем серьезнее впоследствии когнитивные расстройства [17, 18]. Считается, что потенциальная связь между церебральной оксигенацией и ПОКД зависит также от других факторов. Среди них выделяют такие, как гипотермия, колебания уровня глюкозы в крови [19, 20]. Правда, эти данные демонстрируют неоднозначные и противоречивые результаты, поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования.

### ***Проблема возникновения и развития ПОКД у пациентов с деменцией***

При диагностике послеоперационных нейрокогнитивных расстройств следует дифференцировать их от других форм деменции (прежде всего болезни Альцгеймера) [21].

До сих пор не доказано, связано ли наличие отсроченного послеоперационного нейрокогнитивного восстановления с наличием начальных стадий деменции. Кроме того, по сей день неясно, насколько вероятен риск провоцирования деменции в ответ на хирургическое вмешательство и/или анестезию. Значительная часть исследований не показала значимой корреляции между

хирургическим вмешательством (анестезией) и развитием деменции. В то же время есть сведения о наличии связи между использованием общей анестезии и риском развития деменции. Согласно этим данным, риск провоцирования развития деменции в группе пациентов, которым проводилась общая анестезия, может повышаться до 20% [22, 23].

Таким образом, до сих пор неясно, вызывает ли ПОКД анестезия сама по себе или наблюдаемые когнитивные нарушения могут быть объяснены другими факторами либо имеющимися у самого пациента заболеваниями. Дебаты в этой области подчеркивают необходимость дальнейших научных поисков.

Наряду с этим становится проблемой применение анестезии у лиц с уже имеющейся деменцией. Болезнь Альцгеймера и другие формы деменции у пациентов требуют особой предоперационной подготовки. При подборе анестезии необходим сбор подробного анамнеза, учет проведенных диагностических процедур. Таким пациентам рекомендовано использовать препараты короткого действия, при этом следует избегать те, которые могут увеличить риск послеоперационных осложнений [24].

Анестезиологи также должны учитывать возможные межлекарственные взаимодействия, например, синергию между миорелаксантами и ингибиторами ацетилхолинэстеразы [25, 26].

Факт наличия деменции у пациента, нуждающегося в хирургическом лечении, зачастую рассматривается как один из рисков смерти после операции. Наиболее актуальным он становится, если причиной деменции явились сосудистые нарушения. Среди таких пациентов смертность в послеоперационный период выше [27].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что ранее существовавшие когнитивные нарушения у пациентов могут увеличивать риск послеоперационных осложнений и смерти. Проведенное хирургическое вмешательство и анестезия могут усилить снижение когнитивных способностей у этих пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше охарактеризовать эту связь и оценить, могут ли определенные подходы к анестезии или другие вмешательства снизить потенциальный риск осложнений у пациентов с имеющимися когнитивными нарушениями.

### ***Возможные механизмы возникновения ПОКД***

Как уже упоминалось, проведенные клинические исследования не позволили с определенной точностью выделить вклад хирургического вмешательства, различных вариантов анестезии и других факторов в возникновение ПОКД. В связи с этим для выяснения механизмов ПОКД требуется проведение экспериментальных работ и интеграция полученных знаний в клиническую практику и, наоборот, учет клинической литературы при проведении разного рода моделирования.

В исследованиях на животных показано, что хирургическое вмешательство в сочетании с анестезией увеличивает риск когнитивных нарушений [28, 29]. В экс-

перименте на хирургической модели использование анестезии без седативных средств вызывало когнитивные нарушения у молодых мышей. При этом воздействие только анестезии при отсутствии хирургического вмешательства у животных такого возраста достоверно не ухудшало когнитивные способности [30]. В то же время в экспериментах с возрастными животными результаты оказались разноречивыми [31, 32]. Возможно, полученная вариабельность связана с неоднородностью дизайна исследования, включая подборку моделей, возраст животных, анестезирующий агент, его дозу, продолжительность воздействия, наконец, выбор когнитивного теста и сроки его оценки после воздействия анестезии. Несмотря на противоречивые данные об однократном воздействии анестезии, четко доказано, что ее повторное воздействие значимо увеличивало риск когнитивных нарушений [33, 34].

В экспериментах с моделированием болезни Альцгеймера на животных частота и выраженность когнитивных нарушений после операции и анестезии оказалась выше, чем у «здоровых» особей [35]. Одним из ключевых моментов, оказывающих влияние на выраженность когнитивных нарушений, определены продолжительность воздействия анестезии, а также порода мышей [36].

Одна из ведущих гипотез механизма возникновения послеоперационных когнитивных нарушений предполагает, что воздействие операции и/или анестезии вызывает изменения уровней Аβ и Тау-комплексов. Как известно, эти субстанции также служат маркерами болезни Альцгеймера и других форм деменции. В литературе имеются сведения, что у пациентов без ранее существовавших когнитивных нарушений после хирургического вмешательства с применением анестезии в первые сутки после операции наблюдалось увеличение концентрации Тау более чем в 2 раза; при этом не определялось нарушения соотношения Аβ форм [37]. Авторы полагают, что эти изменения могут быть связаны как с хирургическими манипуляциями, так и с анестезией. Выраженность этих изменений имеет четкую зависимость от возраста: чем он больше, тем значительнее отклонения [38]. Некоторые исследователи полагают, что изменения указанных комплексов можно считать прогностическими биомаркерами развития ПOKД. У лиц с явными клиническими симптомами ПOKД отмечены нарушения соотношений Аβ и Тау форм [39].

Аналогичные результаты получены в экспериментальных исследованиях на животных. Например, воздействие хлоралгидрата или изофлурана вызвало гиперфосфорилирование Тау. При этом оба этих анестетика также вызывают гипотермию; искусственное поддержание нормотермических условий значительно ослабило гиперфосфорилирование Тау [40, 41]. Несмотря на то, что эти работы показывают роль поддержания нормотермии в регуляции Тау, есть предположения об участии некоторых других факторов [42, 43].

Считается, что воспалительная реакция также связана с ПOKД. Повышение уровня различных цитокинов, включая IL-6, TNF-α, IL-8 и IL-10, коррелирует с после-

операционными когнитивными нарушениями [44, 45]. В экспериментах на животных наблюдалось увеличение маркеров воспаления [46, 47]. Механизм индукции нейровоспаления после воздействия анестезии с хирургическим вмешательством или без него продолжает активно изучаться. Потенциально вовлеченными факторами при этом считается повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Наконец, определено влияние анестетиков с хирургическим вмешательством на структуру и функцию синапсов и гомеостаз кальция. Они способны изменять экспрессию постсинаптической плотности [48]. Электрофизиологическая оценка синаптической пластичности после воздействия анестетиков продемонстрировала нарушение долговременного потенцирования и способствовала длительной депрессии [49]. Нарушение регуляции кальция при анестезии является одним из мощных нейротоксических факторов [50].

Таким образом, развитие ПOKД, вероятно, реализуется по нескольким молекулярным направлениям. Клинические и экспериментальные данные указывают на возможную роль патологических модификаций Тау, а также нейровоспаления. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что измененная структура или функция синапсов, нарушение регуляции кальция и митохондриальная дисфункция могут участвовать в развитии когнитивных нарушений после воздействия анестезии и/или хирургического вмешательства. В настоящее время продолжаются исследования по этим направлениям.

## Выводы

На основании полученной информации можно сделать заключение о достаточно высокой вероятности возникновения послеоперационных когнитивных расстройств после хирургического вмешательства и воздействия анестезии. Наличие болезни Альцгеймера или других форм деменции увеличивают риск восприимчивости к потенциальным нейротоксическим эффектам хирургического стресса и/или воздействия анестезии и повышают вероятность развития когнитивных нарушений. Существует несколько гипотез, объясняющих механизмы возникновения и прогрессирования послеоперационных когнитивных дисфункций. Среди них наиболее доказанными считаются усиленный синтез и накопление Аβ-комплексов, патологические формы Тау-белковых субстанций, нейро-иммуно-эндокринный дисбаланс, нарушение регуляции кальция, и, как следствие, поражение митохондрий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цой Р.Т., Туруспекова С.Т., Клипицкая Н.К. Современное состояние вопроса распространенности умеренных когнитивных нарушений и деменции. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2018;1(50):47–53. [Tsoy R.T., Turuspekova S.T., Klipitskaya N.K.

- Modern state of the problem of the prevalence of mild cognitive impairment and dementia. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2018;1(50):47-53. (In Russian)].
2. Nichols E., Steinmetz J.D., Vollset S.E. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;7(2):E105–E125. DOI:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
  3. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю. Новая парадигма развития нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. *Успехи геронтологии*. 2022;35(2):263–273. [Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu. A new paradigm for the development of neurodegenerative diseases on the example of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Advances in Gerontology*. 2022;35(2):263–273. (In Russian)]. DOI: 10.34922/AE.2022.35.2.010
  4. Möllers T., Stocker H., Wei W. Length of hospital stay and dementia: a systematic review of observational studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2018;34:8–21. DOI: 10.1002/gps.4993
  5. Шарипов Р.А., Челпанов П.Н. Ранние послеоперационные когнитивные дисфункции при расширенных реконструктивно-пластических операциях, проводимых в условиях длительной комбинированной многокомпонентной анестезии. *Практическая медицина*. 2014;78(2):115–118. [Sharipov R.A., Chelpanov P.N. Early postoperative cognitive dysfunctions in advanced reconstructive-plastic surgery performed under long-term combined multicomponent anesthesia. *Practical medicine*. 2014;78(2):115–118. (In Russian)].
  6. Белова А.Н., Прусакова Ж.Б., Загреков В.И. Болезнь Альцгеймера и анестезия. *Успехи современного естествознания*. 2015;8:7–13. [Belova A.N., Prusakova Z.B., Zagrekov V.I. Alzheimer's disease and anesthesia. *Advances in current natural sciences*. 2015;8:7–13. (In Russian)].
  7. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955;269:259–263. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1
  8. Symes E., Maruff P., Ajani A. Issues associated with the identification of cognitive change following coronary artery bypass grafting. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2000;34:770–784. DOI: 10.1080/j.1440-1614.2000.00808.x
  9. Lewis M., Maruff P., Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining postoperative cognitive dysfunction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004;28:433–440. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.05.002
  10. Ермохина Н.В., Кузовлев А.Н., Поляков П.А. Ранние послеоперационные когнитивные расстройства у пациентов после травматологических операций: проспективное когортное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;1:14–22. [Ermokhina N.V., Kuzovlev A.N., Polyakov P.A. Early postoperative cognitive impairment after trauma surgery: a prospective cohort study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;(1):14-22. (In Russian)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20240114
  11. Newman S., Klinger L., Venn G. Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery. *J. Psychosom. Res.* 1989;33:227–233. DOI: 10.1016/0022-3999(89)90050-0
  12. Evered L., Silbert B., Knopman D.S., Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with Anaesthesia and Surgery-20181. *J. Alzheimers Dis.* 2018;66:1–10. DOI: 10.3233/JAD-189004
  13. Черных О.А., Лахин Р.Е., Щеголев А.В. Сравнение влияния общей комбинированной и регионарной анестезии на когнитивные функции женщины репродуктивного возраста: ретроспективное наблюдательное исследование. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2023;17(2):115–123. [Chernykh O.A., Lakhin R.E., Shchegolev A.V. Comparison of the effect of combined general and regional anesthesia on the cognitive functions of women of reproductive age: retrospective observational study. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2023;17(2):115–123. (In Russian)]. DOI: 10.17816/RA321363
  14. Bhushan S., Huang X., Duan Y. The impact of regional versus general anesthesia on postoperative neurocognitive outcomes in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2022;105:106854. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106854
  15. Авдей Г.М., Жук И.Т., Макалович Я.И. Психоэмоциональные и когнитивные расстройства у пациентов после некардиохирургических операций в зависимости от вида анестезии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017;8(4):506–515. [Avdey G., Zhuk I., Makalovich Ya. Psycho-emotional and cognitive disorders in patients after noncardio-surgery operations depending on the type of anesthesia. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2017;8(4):506–515. (In Russian)].
  16. Lu X., Jin X., Yang S., Xia Y. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.* 2018;45:55–59. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.12.002
  17. Зозуля М.В., Ленькин А.И., Курапеев И.С. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:25–33. Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;3:25–33. (In Russian)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125
  18. Paolin A., Michielon P., Betetto M. Lower perfusion pressure during hypothermic cardiopulmonary bypass is associated with decreased cerebral blood flow and impaired memory performance 6 months postoperatively. *Heart Surg. Forum*. 2010;13:E7–12. DOI: 10.1532/HSF98.20091122
  19. Kadoi Y., Kawauchi C., Kuroda M. Association between cerebrovascular carbon dioxide reactivity and postoperative short-term and long-term cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J. Anesth.* 2011;25:641–647. DOI: 10.1007/s00540-011-1182-8
  20. Shoaib O.A., Grasso M.P., Lahaye L.A. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: a prospective study. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2015;31:30–36. DOI: 10.4103/0970-9185.150530
  21. Фанталис Д., Бордовский С.П., Преображенская И.С. Влияние когнитивных и эмоциональных расстройств на послеоперационную реабилитацию нейрохирургических пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(2):81–87. [Fantalis D., Bordovsky S.P., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive and emotional disorders in neurosurgical patients and their impact on postoperative rehabilitation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(2):81–87. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro202212202181
  22. Jiang J., Dong Y., Huang W. General anesthesia exposure and risk of dementia: a meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget*. 2017;8:59628–59637. DOI: 10.18632/oncotarget.19524
  23. Kim C.T., Myung W., Lewis M. Exposure to general anesthesia and risk of dementia: a Nationwide population-based cohort study. *J. Alzheimers Dis.* 2018;63:395–405. DOI: 10.3233/JAD-170951
  24. Di Nino G., Adversi M., Samolsky Dekel B.G. Peri-operative risk management in patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2010;22(Suppl 3):121–127. DOI: 10.3233/JAD-2010-101299
  25. Baruah J., Easby J., Kessell G. Effects of acetylcholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease on neuromuscular block. *Br. J. Anaesth.* 2008;100:420. DOI: 10.1093/bja/aen010
  26. Crowe S., Collins L. Suxamethonium and donepezil: a cause of prolonged paralysis. *Anesthesiology*. 2003;98:574–575. DOI: 10.1097/00000542-200302000-00040
  27. Khan M.A., Hossain F.S., Ahmed I. Predictors of early mortality after hip fracture surgery. *Int. Orthop.* 2013;37:2119–2124. DOI: 10.1007/s00264-013-2068-1
  28. Wan Y., Xu J., Ma D. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*. 2007;106:436–443. DOI: 10.1097/00000542-200703000-00007
  29. Kawano T., Yamanaka D., Aoyama B. Involvement of acute neuroinflammation in postoperative delirium-like cognitive deficits in rats. *J. Anesth.* 2018;32(4):506–517. DOI: 10.1007/s00540-018-2504-x
  30. Xu Z., Dong Y., Wang H. Age-dependent postoperative cognitive impairment and Alzheimer-related neuropathology in mice. *Sci. Rep.* 2014;4. DOI: 10.1038/srep03766
  31. Wu J., Zhang M., Li H. BDNF pathway is involved in the protective effects of SS-31 on isoflurane-induced cognitive deficits in aging mice. *Behav. Brain Res.* 2016;305:115–121. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.02.036
  32. Callaway J.K., Wood C., Jenkins T.A. Isoflurane in the presence or absence of surgery increases hippocampal cytokines associated with memory deficits and responses to brain injury in rats. *Behav. Brain Res.* 2016;303:44–52. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.01.032
  33. Le Freche H., Brouillette J., Fernandez-Gomez F.-J. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2012;116:779–787. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824be8c7

34. Guo S., Liu L., Wang C. Repeated exposure to sevoflurane impairs the learning and memory of older male rats. *Life Sci.* 2018;192:75–83. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.025
35. Tang J.X., Eckenhoff M.F. Anesthetic effects in Alzheimer transgenic mouse models. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013;47:167–171. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.06.007
36. Bianchi S.L., Tran T., Liu C. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiol. Aging.* 2008;29:1002–1010. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.009
37. Berger M., Nadler J.W., Friedman A. The effect of Propofol versus Isoflurane anesthesia on human cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's disease: results of a randomized trial. *J. Alzheimers Dis.* 2016;52:1299–1310. DOI: 10.3233/JAD-151190
38. Pikwer A., Castegren M., Namdar S. Effects of surgery and propofol-remifentanyl total intravenous anesthesia on cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation, Alzheimer's disease, and neuronal injury in humans: a cohort study. *J. Neuroinflammation.* 2017;14:193. DOI: 10.1186/s12974-017-0950-2
39. Xie Z., Swain C.A., Ward S.A.P. Preoperative cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid/tau ratio and postoperative delirium. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014;1:319–328. DOI: 10.1002/acn3.58
40. Planel E., Richter K.E., Nolan C.E. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J. Neurosci.* 2007;27:3090–3097. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4854-06.2007
41. Xiao H., Run X., Cao X. Temperature control can abolish anesthesia-induced tau hyperphosphorylation and partly reverse anesthesia-induced cognitive impairment in old mice. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013;67:493–500. DOI: 10.1111/pcn.12091
42. Dong Y., Wu X., Xu Z. Anesthetic isoflurane increases phosphorylated tau levels mediated by caspase activation and A $\beta$  generation. *PLoS One.* 2012;7:e39386. DOI: 10.1371/journal.pone.0039386
43. Feng C., Liu Y., Yuan Y. Isoflurane anesthesia exacerbates learning and memory impairment in zinc-deficient APP/PS1 transgenic mice. *Neuropharmacology.* 2016;111:119–129. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.035
44. Малашенкова И.К., Хайлов Н.А., Крынский С.А. Уровень провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF у пациентов с болезнью Альцгеймера и мягким когнитивным расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(3):39–43. [Malashenkova I.K., Hailov N.A., Krynskiy S.A. Glutamate dehydrogenase activity in platelets of patients with endogenous psychosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(3):39–43. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2016116139-43
45. Kline R., Wong E., Haile M. Peri-operative inflammatory cytokines in plasma of the elderly correlate in prospective study with postoperative changes in cognitive test scores. *Int. J. Anesthesiol. Res.* 2016;4:313–321. DOI: 10.19070/2332-2780-1600065
46. Cui R-S., Wang K., Wang Z.-L. Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats. *Exp. Ther. Med.* 2018;15:4127–4130. DOI: 10.3892/etm.2018.5976
47. Wu X., Lu Y., Dong Y. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ . *Neurobiol. Aging.* 2012;33:1364–1378. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.002
48. Miao H., Dong Y., Zhang Y. Anesthetic Isoflurane or Desflurane Plus Surgery Differently Affects Cognitive Function in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(7):5623–5638. DOI: 10.1007/s12035-017-0787-9
49. Zhang D.-X., Jiang S., Yu L.-N., Zhang F.-J., Zhuang Q., Yan M. The effect of sevoflurane on the cognitive function of rats and its association with the inhibition of synaptic transmission. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8:20853–20860. eCollection 2015.
50. Zhang G., Dong Y., Zhang B., Ichinose F., Wu X., Culley D.J. Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine. *J. Neurosci.* 2008;28:4551–4560. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5694-07.2008

Поступила 21.05.2024

Принята в печать 18.06.2024

#### Информация об авторах

*Кочубейник Николай Владимирович* — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, SPIN: 3947-0526, <http://orcid.org/0000-0003-3765-8714>

*Грошилин Виталий Сергеевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, SPIN: 8717-0391, <http://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

*Кубасов Роман Викторович* — канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Северный государственный медицинский университет Минздрава России, SPIN: 8780-4464; <http://orcid.org/0000-0003-1698-6479>

*Закревский Юрий Николаевич* — д-р мед. наук, доцент, декан медицинского факультета, Мурманский арктический университет, SPIN: 6283-8010, <http://orcid.org/0000-0003-4195-273X>

*Шатов Дмитрий Викторович* — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, SPIN: 1610-6721, <http://orcid.org/0000-0002-5833-0403>

*Кубасова Елена Дмитриевна* — канд. биол. наук, доцент, декан института фармакологии и фармации, Северный государственный медицинский университет Минздрава России, SPIN: 7684-8140, <http://orcid.org/0000-0001-9683-7814>

*Линченко Сергей Николаевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, SPIN: 1681-3350, <http://orcid.org/0000-0001-8345-0645>

*Коробицын Алексей Петрович* — канд. мед. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Северный государственный медицинский университет Минздрава России, SPIN: 4097-5036, <http://orcid.org/0000-0003-4078-4850>

#### Information about the authors

*Nikolay V. Kochubeinik* – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, SPIN: 3947-0526, <http://orcid.org/0000-0003-3765-8714>

*Vitaly S. Groshilin* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, SPIN: 8717-0391, <http://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

*Roman V. Kubasov* – Candidate of Biology Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Mobilization Preparation of Healthcare and Disaster Medicine, Northern State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, SPIN: 8780-4464; <http://orcid.org/0000-0003-1698-6479>

*Yury N. Zakrevsky* – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Medicine, Murmansk Arctic University, SPIN: 6283-8010, <http://orcid.org/0000-0003-4195-273X>

*Dmitriy V. Shatov* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Forensic Medicine, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, SPIN: 1610-6721, <http://orcid.org/0000-0002-5833-0403>

*Elena D. Kubasova* – Candidate of Biology Sciences, Associate Professor, Dean of the Institute of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, SPIN: 7684-8140, <http://orcid.org/0000-0001-9683-7814>

*Sergey N. Linchenko* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Mobilization Preparation of Healthcare and Disaster Medicine, Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, SPIN: 1681-3350, <http://orcid.org/0000-0001-8345-0645>

*Alexey P. Korobitsyn* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Mobilization Preparation of Healthcare and Disaster Medicine, Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, SPIN: 4097-5036, <http://orcid.org/0000-0003-4078-4850>

# Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Щегольков А.М.<sup>1</sup>, Юдин В.Е.<sup>2</sup>, Ярошенко В.П.<sup>2</sup>, Клишко В.В.<sup>2</sup>, Сычев В.В.<sup>1,2</sup>,  
Гузенко И.Е.<sup>2</sup>, Калинина С.В.<sup>1,2</sup>, Массальский Р.И.<sup>1</sup>, Медведев И.Ю.<sup>1</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

<sup>1</sup>Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» (филиал №2) Минобороны России, Москва, Россия

*В статье проанализированы результаты комплексной медицинской реабилитации больных ИБС с применением немедикаментозных методов лечения: ударно-волновой терапии сердца при рефрактерной стенокардии, методик биоакустической коррекции, воздушно-озоновых ванн — после кардиохирургических вмешательств.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; коронарное шунтирование; хирургическая коррекция клапанных пороков сердца; инфаркт миокарда; медицинская реабилитация; озонотерапия; воздушно-озоновые ванны; ударно-волновая терапия сердца; биоакустическая коррекция.

**Для цитирования:** Щегольков А.М., Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Клишко В.В., Сычев В.В., Гузенко И.Е., Калинина С.В., Массальский Р.И., Медведев И.Ю. Современные методы медицинской реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Клиническая медицина*. 2024;102(9-10):742–749. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-742-749>

**Для корреспонденции:** Медведев Илья Юрьевич — e-mail: medvedko69@mail.ru

*Alexander M. Shchegolkov<sup>1</sup>, Vladimir E. Yudin<sup>2</sup>, Vladimir P. Yaroshenko<sup>2</sup>, Vasily V. Klimko<sup>2</sup>, Igor E. Guzenko<sup>2</sup>, Vasily V. Sychev<sup>1,2</sup>, Svetlana V. Kalinina<sup>1,2</sup>, Roman I. Massalsky<sup>1</sup>, Ilya Yu. Medvedev<sup>1</sup>*

## MODERN METHODS OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER CARDIAC SURGICAL INTERVENTIONS

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch No.2) of the Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Russia

*The article analyzes the results of comprehensive medical rehabilitation for patients with coronary heart disease, using non-drug treatment methods such as shock wave therapy for refractory angina pectoris, bioacoustic correction techniques and air-ozone baths after cardiac surgery.*

**Keywords:** coronary artery disease, coronary bypass surgery, surgical correction of valvular heart defects, myocardial infarction, medical rehabilitation, ozone therapy, air-ozone baths, shock wave therapy, bioacoustic correction.

**For citation:** Shchegolkov A.M., Yudin V.E., Yaroshenko V.P., Klimko V.V., Guzenko I.E., Sychev V.V., Kalinina S.V., Massalsky R.I., Medvedev I.Yu. Modern methods of medical rehabilitation of patients after cardiac surgical interventions. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):742–749. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-742-749>

**For correspondence:** Ilya Yu. Medvedev — e-mail: medvedko69@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 26.02.2024

Accepted 26.03.24

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — наиболее актуальная проблема здравоохранения большинства стран мира, занимающая первое место в структуре смертности. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Ежегодная смертность от ИБС среди населения России составляет 27%, около 42% от всех умерших в результате ИБС умирают в трудоспособном возрасте. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии, умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без

этого заболевания [1, 2]. При этом только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у половины больных ИБС инфаркт миокарда (ИМ) является первым проявлением заболевания [3, 4]. В нашей стране причиной каждого второго летального исхода являются кардиоваскулярные заболевания при ведущей роли ИБС [5–7].

В современных условиях возрастает внимание к медицинской реабилитации (МР), первичной и вторичной

профилактике [4, 5]. Наряду с широким внедрением в клиническую практику новых эффективных медикаментозных препаратов, все большее распространение получают хирургические методы. Операции реваскуляризации миокарда являются только этапом в лечении ИБС, так как не устраняют основных причин заболевания. Клиническая эффективность и отдаленный прогноз операций в значительной степени определяются реабилитационной программой, направленной на закрепление результатов оперативного лечения, устранением факторов риска ИБС [3, 8, 10, 11].

В настоящее время в Российской Федерации изданы федеральные законы и приказы министерства здравоохранения, определяющие порядок и организацию МР. Основные цели кардиореабилитации: восстановление утраченных навыков в бытовых возможностях, восстановление больных в профессиональной сфере, предотвращение развития патологических состояний, восстановление психоэмоционального состояния [12–14].

За 35 лет нашей работы медицинскую реабилитацию прошли более 25 тысяч больных после кардиохирургических вмешательств и перенесших ИМ. В течение года проходят восстановительное лечение около 900 пациентов. В том числе медицинскую реабилитацию прошли: 364 пациента после коронарного шунтирования (КШ), 323 — после чрескожных коронарных вмешательств со стентированием, 168 больных — после протезирования клапанов и других кардиохирургических вмешательств, 71 больной с ИМ.

Постстернотомический, кардиальный, респираторный, гиперкоагуляционный, анемический, гипоксический, психопатологический синдромы, снижение толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) — сочетание этих синдромов проявляется у 82 % больных, перенесших кардиохирургические вмешательства [15–17].

Основным направлением кардиологической реабилитации является физическая реабилитация (лечебная физкультура (ЛФК), дозированная ходьба, кардиореспираторные тренировки, тренировка сердечно-сосудистой системы больного). Кардиореспираторные тренировки проводятся с использованием современного комплекса кардиотренажеров «Кардиомед» с разработкой индивидуальных программ под контролем врачей отделения ЛФК [18–20].

В комплексных программах кардиологической реабилитации совместно с кардиореспираторными тренировками широко применяются лечебная гимнастика, дозированная ходьба, гипербарическая оксигенация, плазмаферез, внутривенная гелий-неоновая лазеротерапия, рациональная и групповая психотерапия, аутогенные тренировки, гомеопатия, рефлексотерапия, гирудотерапия, суховоздушные углекислые ванны, полисенсорная зрительная релаксация, биоакустическая коррекция.

На госпитальном этапе реабилитации у больных ИБС после операции КШ в подавляющем большинстве случаев выявляются: анемия — у 79,2%, нарушение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) — у 75,4%, ги-

перкоагуляция и ухудшение микроциркуляции (МЦ) — у 87,7%, гипоксемия — у 74,2%. Гипоксемия и снижение МЦ приводят к гипоксии органов и тканей, нарушению тканевого дыхания, что, в свою очередь, ухудшает течение послеоперационного периода, к нарушениям центральной и периферической гемодинамики, снижению ТФН, осложнениям со стороны послеоперационной раны.

В последние годы для повышения эффективности восстановительного лечения кардиохирургических больных расширяется применение физиотерапевтических методов лечения. Одним из немедикаментозных методов, используемых нами в программах медицинской реабилитации больных после ИМ и кардиохирургических вмешательств, является озонотерапия в виде воздушно-озоновых ванн (ВОВ) [21, 22], имеющая широкий спектр воздействия на различные стороны патогенеза ИБС. Было обследовано 160 больных ИБС, перенесших КШ, в лечении которых одним из методов применялись воздушно-озоновые ванны. Наблюдаемые больные — мужчины в возрасте от 42,5 года. Из них 130 больных ИБС, перенесших КШ, поступивших на кардиореабилитацию, и 30 больных ИБС, которым оперативное лечение не проводилось. Больные ИБС, перенесшие КШ, методом простой рандомизации были распределены на 2 группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ). Группы больных были сопоставимы по возрасту, клиническому состоянию, сопутствующей патологии и принимаемой терапии. Оперативное лечение и первый этап реабилитации проводились в «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России. Программа обследования больных включала общеклинические, лабораторные, функциональные и психологические методы исследования. Оценка микроциркуляции крови проводилась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [15]. Психологическое исследование включало самооценочный тест САН и тест Спилберга–Ханина, по которым определяли уровень как личностной (ЛТ), так и реактивной (РТ) тревожности.

Программа реабилитации больных ОГ включала климатодвигательный режим в зависимости от состояния больного: щадящий, щадяще-тренирующий или тренирующий; диету № 10, 9, лечебную гимнастику, дозированную ходьбу, аппаратную физиотерапию, медикаментозную терапию (дезагреганты, бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ, другие препараты по показаниям), рациональную психотерапию, занятия в «Школе кардиологических больных», воздушно-озоновые ванны (ВОВ). Длительность процедуры ВОВ составляла 20 мин., курс лечения включал 10 процедур ежедневно.

При поступлении в реабилитационный центр жалобы на боли по ходу послеоперационного рубца грудины предъявляли 89% больных, на общую слабость жаловались 74,6%, на одышку при обычной физической нагрузке — 70%, на учащенное сердцебиение предъявляли жалобы 75%, около 28% жаловались на боли в области сердца, левой половине грудной клетки. Послеоперационный перихондрит грудины выявлялся у 82%, ане-

мия — у 79% больных, длительное заживление послеоперационных ран — у 24%, повышение СОЭ — у 77%, повышение уровня фибриногена — у 86%. Нарушения ФВД выявлялись у 74%, гипоксемия — у 75% больных, реже отмечались проявления перикардита, плеврита. Исследование МЦ крови методом ЛДФ выявило нарушение у 87% больных. Исследование психоэмоционального статуса с помощью теста Спилбергера–Ханина у 86% больных выявило повышенный уровень РТ.

В результате проведенной медицинской реабилитации жалобы пациентов уменьшились в ОГ и КГ. Положительные изменения в показателях коагулограммы отмечались как в ОГ, так и в КГ, уровень фибриногена снизился в ОГ с 6,2 до 4,0 г/л (на 35,5%) в КГ — с 6,1 до 4,9 г/л (на 19,7%), показатель теста на растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) с фенантралином в ОГ снизился с 6,8 до 3,8 г/л (на 44,1%), а КГ — с 6,6 до 4,5 г/л (на 31,8%).

Гипоксемия была выявлена у 74,6% больных ИБС после операции КШ. Отмечалось более значительное увеличение парциального давления кислорода в результате проведенного лечения в ОГ с 66,1 до 79,8 мм рт. ст. (на 20,7%), в КГ — с 65,3 до 71,8 мм рт. ст. (на 9,9%). Таким образом, озонотерапия способствовала снижению гипоксемии, гипоксии, улучшению транспорта кислорода.

В результате проведенного лечения у больных ОГ и КГ была отмечена положительная динамика, увеличился ударный объем левого желудочка, фракция выброса (ФВ), возросла ТФН. В ОГ были получены более выраженные результаты, чем в КГ. Применение ВОВ у больных ОГ способствовало коррекции гипоксемии, улучшению МЦ, улучшению кровоснабжения органов и тканей, увеличению сократительной способности миокарда и сердечного выброса, снижению периферического сопротивления [9]. Исследование психоэмоционального статуса и особенностей психической адаптации личности проводилось с помощью теста Спилбергера–Ханина. В ОГ у 59 (83,1%) был выявлен повышенный уровень реактивной тревожности (РТ). При этом у 42 (59,2%) больных отмечался средний уровень (38,7 балла) и у 29 (40,8%) человек — высокий уровень (56,2 балла) тревожности. Из анализа усредненных показателей теста СМОЛ (сокращенный многофакторный опросник исследования личности) видно, что до начала реабилитации наиболее выраженные отклонения выявлялись по шкалам невротической триады (1, 2, 3-й шкале) и по шкале 7 психастении.

У больных ОГ после проведенной реабилитации отмечено уменьшение показателей по 1, 2, 3, 7-й шкалам, что характеризует улучшение психоэмоционального статуса, которое выражается в уменьшении невротических расстройств.

По завершению стационарного этапа реабилитации более 72% больных перешли в более легкий функциональный класс (ФК), 24% остались в том же ФК, но ТФН повысилась, у 4 % больных ТФН осталась на прежнем уровне или у них отмечалось ухудшение в результате

внедрения комплексных программ медицинской реабилитации, стандартов медицинской реабилитации, новых методов лечения.

Озонотерапия в виде воздушно-озоновых ванн применяется в медицинской реабилитации больных после операций хирургической коррекции клапанного порока сердца (КПС).

У больных в раннем восстановительном периоде после хирургической коррекции клапанных пороков сердца развиваются многочисленные воспалительные патофизиологические изменения, нарушающие центральное и периферическое кровообращение, сопровождающиеся гипоксией органов и тканей, проявляются нарушения ФВД, приводящие к снижению насыщения крови кислородом. Интраоперационная кровопотеря, гемолиз, развивающийся во время работы аппарата искусственного кровообращения, снижение уровня эритроцитов и гемоглобина ухудшают транспорт кислорода. Тромбоцитоз, гиперкоагуляция, увеличение концентрации фибриногена и факторов свертывания крови, повышают вероятность тромбозов и нарушают МЦ. Анемия и снижение насыщения артериальной крови кислородом, с одной стороны, склонность к тромбозам и нарушение МЦ, с другой стороны, приводят к ишемии миокарда, внутренних органов, головного мозга. Многочисленные патофизиологические изменения в организме после операции хирургической коррекции порока сердца способны значительно ухудшить результаты проведенной операции, осложнить течение послеоперационного периода.

С целью воздействия на основные патофизиологические синдромы, осложняющие ранний послеоперационный период в дополнение к обычно применяемой программе кардиологической реабилитации были назначены воздушно-озоновые ванны (ВОВ). Длительность процедуры ВОВ составляла 20 мин. Курс лечения включал 8 процедур, которые проводились ежедневно.

При исследовании МЦ крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в ОГ отмечены улучшения показателей микроциркуляции. Особенно это видно при сравнении нарастающего уровня гемоглобина до и после лечения в ОГ, коррелирующего с ростом показателя М — средней перфузии, с 3,9 пф. ед. до 4,1 пф. ед. и снижении М в КГ с 5,1 пф. ед. до 4,9 пф. ед. и на фоне нарастания уровня гемоглобина в КГ. Такая динамика, вероятно, обусловлена нарастанием коэффициента вариации средней перфузии в ОГ с 7,51 пф. ед. до 8,31 пф. ед. и снижением этого показателя в КГ с 8,5 пф. ед. до 7,4 пф. ед. Указанная тенденция к улучшению микрогемодинамики, нарастанию коэффициента вариации, одного из важнейших показателей, отражающих вклад функции эндотелия в активное распределение крови в микроциркуляторном русле, сочетается соответственно с нарастанием амплитуды флуксуций эндотелиального звена микроциркуляции в ОГ с 0,13 пф. ед. до 0,17 пф. ед. и снижением этого показателя в КГ с 0,15 пф. ед. до 0,13 пф. ед. Из полученных данных следует, что применение ВОВ у больных в раннем восстано-

вительном периоде после хирургической коррекции клапанных пороков сердца улучшает микроциркуляцию, повышая активность эндотелия.

Более отчетливая динамика восстановления функциональных показателей организма после проведения реабилитации отмечена у больных, которые получали воздушно-озоновые ванны. Достигнутые результаты явились следствием эффектов озонотерапии: компенсацией гиперкоагуляции, гипоксемии, гипоксии, улучшением транспорта кислорода; повышением эффективности функции гемоглобина в виде облегчения передачи кислорода оксигемоглобином, улучшением центральной гемодинамики и микроциркуляции. Таким образом, включение в комплексную программу медицинской реабилитации больных в раннем восстановительном периоде после хирургической коррекции КПС воздушно-озоновых ванн приводит к улучшению реологии крови, нормализации газов крови, ФВД и в результате положительно влияет на центральную и периферическую гемодинамику у большинства больных, повышает их толерантность к физическим нагрузкам, что повышает эффективность реабилитации.

Другой немедикаментозный метод, который применялся в реабилитации больных ИБС с рефрактерной стенокардией — ударно-волновая терапия. Несмотря на современное медикаментозное и хирургическое лечение, у некоторых больных ИБС не удается добиться стойкого положительного клинического эффекта. Количество больных с рецидивами приступов стенокардии, которым уже проводились операции реваскуляризации миокарда, увеличивается, и у некоторых из выявляется рефрактерная стенокардия, которая не поддается проводимому медикаментозному лечению. Такие пациенты предъявляют жалобы на снижение ТФН, невозможность выполнять повседневные нагрузки, что является следствием низкого коронарного и миокардиального резервов. Симптомы тяжелой стенокардии сохраняются даже на фоне приема максимально переносимой «агрессивной» антиангинальной терапии. Нередко повторная операция не может быть выполнена по разным причинам (техническим, общее состояние больного, не позволяющее провести перенести операцию, отказ больного от проведения операции и др.). Уже через год после хирургической реваскуляризации не менее чем у 12% пациентов возобновляются приступы стенокардии, а через 5 лет количество таких больных превышает 23%. По данным литературы, в ведущих центрах мира доля повторных операций по поводу ИБС приближается к 30%. Уже никого не удивляет пациент, перенесший многократные эндоваскулярные вмешательства и/или повторные операции КШ в течение 10–15 лет. Сложившееся положение требует новых подходов в лечении больных ИБС. Очевидна необходимость дальнейшей разработки дифференцированных подходов и методик медицинской реабилитации этой категории пациентов с учетом их клинко-функционального состояния для достижения устойчивого положительного эффекта. Одним из немедикаментозных методов лечения рефрактерной стенокардии является ударно-волновая терапия (УВТ).

Принцип ударно-волновой терапии сердца основан на передаче энергии акустической волны, который обеспечивает краткосрочный антиангинальный эффект, что в итоге приводит к притоку циркулирующих стволовых клеток в зону ишемии и увеличению числа вновь образованных капилляров. Воздействие импульсной волны приводит также к выбросу ряда противовоспалительных факторов, способствующих неоангиогенезу, что определяет отдаленные эффекты УВТ, улучшение кровоснабжение миокарда в зоне ишемии [23–25].

Курс лечения УВТ сердца состоит из 9 процедур: через день по три в неделю с перерывом в три недели между каждой неделей лечения. Для реабилитации использовался стандартный протокол. Каждый сеанс включал ударное воздействие по 100 импульсов на каждую из трех зон (всего 2700 импульсов за курс) при уровне энергии 4,0. Акустическая волна наводится на целевую область с помощью ультразвукового сканера (ЭхоКГ) и синхронизируется с R-зубцом ЭКГ пациента. Во время процедуры постоянно осуществляются наблюдение за местоположением целевой области и контроль сигналов ЭКГ. УВТ сердца проводилась на фоне комплексной медикаментозной терапии. Всем пациентам перед началом лечения, после курса из 3, 6 процедур и по окончании курса УВТ сердца проводились: оценка качества жизни путем анкетирования по Сялтскому и Миннесотскому опроснику, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ. До лечения, через каждые 3 процедуры и в конце лечения оценивались клиническое состояние, показатели ЧСС, АД, ЭКГ, данные ЭхоКГ. После 1-й процедуры каждого этапа лечения определялись уровень активности в сыворотке крови тропонина I, миоглобина, креатинфосфокиназы (КФК) и МВ-фракции КФК, показатели коагулограммы, липидный профиль плазмы.

Все больные предъявляли жалобы на ангинозные боли за грудиной, которые купировались нитратами. На общую слабость жаловались 75%, одышку при обычной физической нагрузке — 79%, на периодически учащенное сердцебиение — 36% больных.

Среди факторов риска преобладали: нарушения липидного обмена у всех больных ОГ и КГ. При суточном мониторировании ЭКГ горизонтальная депрессия сегмента *ST* до 1,0–2,0 мм во время нагрузок выявлена у 84,5% больных, из них у 32,3% отмечалась безболезненная ишемия миокарда. Нарушение сократительной способности миокарда, снижение ТФН отмечалось у всех больных. Исследование психоэмоционального статуса с помощью теста Спилберга–Ханина у 86% больных выявило повышенный уровень реактивной тревожности, у 59% больных отмечался средний уровень (39 балла) и у 41% — высокий уровень (56 балла) тревожности.

Количество и интенсивность жалоб в результате проведенного лечения и медицинской реабилитации уменьшились в ОГ и КГ. У больных ОГ была более яркая динамика, по сравнению с КГ. По окончании курса УВТ сердца у больных ОГ отмечалось уменьшение частоты ангинозных приступов, снизилась потребность в ни-

тратах. У 19 (82,6%) больных ОГ отмечалось уменьшение приступов стенокардии, в КГ уменьшение приступов стенокардии у 12 (52%) больных. После завершения курса УВТ сердца доза принимаемых нитропрепаратов у 17 (73,9%) больных ОГ сократилась до 40 мг/сут, в КГ у 6 (21,7%) и у 18 больных КГ за время наблюдения суточная доза принимаемых нитратов осталась прежней — 80 мг/сут.

Все пациенты процедуры УВТ сердца перенесли хорошо, ЧСС до сеанса в среднем составляла 58 ударов в мин., после — 63. АД до процедуры — систолическое 129 мм рт. ст., диастолическое 75 мм. рт. ст., после процедуры — систолическое 124 мм. рт. ст., диастолическое 72 мм рт. ст. Показатели тропонина I, миоглобина, КФК и МВ-фракции КФК до и после проведения курса УВТ были в пределах нормы. Показатели коагулограммы, липидного профиля после УВТ существенных изменений не приобрели. Последующее обследование пациентов было проведено через 6 месяцев после проведения кардиореабилитации. Эффект от проведенной реабилитации оценивался на основе анализа клинических проявлений, ТФН, сократительной способности миокарда, показателей центральной гемодинамики. У пациентов ОГ количество приступов стенокардии, которые требуют приема нитропрепаратов короткого действия, уменьшилось с 18 до 3 в неделю, и с 16 до 11 — у больных КГ. Кроме того, у 11 больных ОГ, которым сразу после окончания УВТ сердца была уменьшена доза пролонгированных нитратов до 40 мг/сут, в последующем (к 5–6-му месяцу наблюдения) удалось отказаться от приема пролонгированных нитропрепаратов, в то время как в КГ группе таких больных было 2. Установлена также положительная динамика сократительной способности миокарда, при этом ФВ возросла в ОГ с 43 (2%) до 50 (2,4%), в КГ — с 43 (2,5%) до 46 (2,2%). Уменьшился конечный систолический объем (КСО) в ОГ с 80 мл до 63 мл, в то время как в КГ остался без существенных изменений с 78 до 76 мл (на 2 мл или 1,5%). Изменения конечного диастолического объема (КДО) были аналогичными. Динамика КДО в сторону уменьшения в ОГ составила с 177 до 157 мл; в КГ — с 176 до 173 мл (на 3 мл или 1,6%).

Распределение больных ОГ по ФК через 6 месяцев после проведения комплексной медицинской реабилитации с применением курса УВТ сердца свидетельствует об уменьшении пациентов ФК IV, переходе большинства пациентов в более легкие ФК II и ФК III. При поступлении в ОГ было 15 (65%) больных ФК III, и 8 (35%) больных с ФК IV. После проведенного лечения в ОГ в ФК II перешли 10 больных, в ФК III — 5, в ФК IV осталось 3 больных. В КГ при поступлении было 16 (70%) больных ФК II и 7 (30%) больных ФК IV. Через 6 мес в результате проведенного лечения в КГ в ФК II перешли 2 (9%) больных, в ФК III — 1 (5%).

Комплексная медицинская реабилитация больных ИБС с рефрактерной стенокардией с применением УВТ сердца привела к достоверному уменьшению числа приступов стенокардии, требующих дополнительного прие-

ма нитропрепаратов короткого действия, уменьшению дозы и/или отказу от нитропрепаратов пролонгированного действия, увеличению сократительной функции левого желудочка, повышению толерантности к физической нагрузке, снижению ФК стенокардии.

У 65,2% больных ОГ и у 13% больных КГ, где УВТ не применялась, через 6 месяцев после завершения реабилитации по предложенной программе был положительный эффект. После окончания курса УВТ сердца у больных ОГ отмечено улучшение функционального состояния и локальной сократимости в исходно ишемизированных участках миокарда левого желудочка, уменьшение количества ишемизированных сегментов с 4,3 до 2,8.

Значительное место в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь (ГБ), инфаркт миокарда отводится психосоциальному фактору. Эмоциональный стресс, психическая травматизация предъявляют высокие функциональные требования как к функциональному состоянию центральной нервной системы (ЦНС), так и к системе кровообращения. При ИБС, ГБ, ИМ происходит нарушение функции высших корковых и гипоталамических центров и перенапряжение высшей нервной деятельности.

Коррекция нарушения функционального состояния ЦНС у таких больных в большинстве случаев затруднительна. Прием психотропных препаратов зачастую бывает ограниченным из-за большого количества лекарственных средств, которые вынужден принимать пациент. Психотерапевтические методы предполагают участие со стороны больного, но из-за астенизации больных не всегда возможно их применение. Состояние после операции на сердце, ИМ являются тяжелой психической травмой, в связи с чем у больных отмечается нарушение функции высших корковых центров и перенапряжение сферы высшей нервной деятельности, что приводит к расстройствам функционирования ЦНС.

В связи с этим возникла необходимость разработки методов лечения и профилактики заболеваний, не связанных с фармакологическими воздействиями и основанных на мобилизации естественных резервов организма, обладающих широким спектром воздействия на обмен веществ, регуляторные системы, механизмы адаптации и компенсации. Одним из них является метод биоакустической коррекции.

Обследовано 65 больных ИБС после перенесенного КШ, 56 больных после ИМ, 46 больных ГБ в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст  $55,9 \pm 5,8$  года), поступивших в реабилитационный центр. Методом простой рандомизации больные были разделены на две равные группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ).

Программа реабилитации больных ОГ, помимо режима, медикаментозной терапии, физиотерапии, фитотерапии, включала сеансы биоакустической коррекции (БАК).

БАК проводилась с помощью устройства преобразования суммарной электрической активности головного

мозга в звук музыкального диапазона компьютеризированного «Синхро-С». Сигналы ЭЭГ с правого и левого полушарий параллельно преобразовывались в звуковой образ и предъявлялись больному через стереофонические наушники. Испытуемым не давалось каких-либо указаний относительно того, что надо делать со звуком, а ставилась только общая задача «слушать» на комфортной громкости.

В результате МР всех больных наблюдались спектральные перестройки биоэлектрической активности головного мозга. У больных ОГ с доминирующим альфа-ритмом наблюдалось статистически достоверное увеличение альфа-ритма и снижение доли периодов бета-ритмов. У больных КГ и ОГ с полиритмичной организацией биоэлектрической активности головного мозга наблюдалась лишь тенденция к росту альфа-ритма и снижению бета-ритма.

Улучшение психоэмоционального состояния больных подтверждается положительной динамикой теста САН. Более выраженная и статистически достоверная динамика показателей наблюдалась в ОГ с доминирующим альфа-ритмом. В результате реабилитации отмечено улучшение показателей центральной гемодинамики и увеличение толерантности к физической нагрузке во всех группах, более выраженное в ОГ с доминирующим альфа-ритмом ЭЭГ.

Включение БАК в комплексную программу медицинской реабилитации больных с кардиологической патологией способствовало оптимизации функционального состояния ЦНС, улучшению вегетативной регуляции и психоэмоционального состояния больных, что обеспечило повышение эффективности их реабилитации.

Таким образом, применение индивидуальных программ, организационных, научных, клинико-аналитических мероприятий, обеспечивает более эффективное проведение комплексной медицинской реабилитации больных после кардиохирургических операций на современном уровне.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Сердечная недостаточность*. 2014;15(4):224–231. [Averin E.E. The experience of using taurine at the stage of rehabilitation of patients after cardiac surgery. *Journal of Heart failure*. 2014;15(4):224–231. (In Russian)]. URL: <https://medi.ru/info/11754/>
2. Белов В.Н., Антоненков Ю.Е., Чернов А.В. Эффективность стационарного этапа реабилитации после кардиохирургических вмешательств на «открытом» сердце с использованием искусственного кровообращения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2023;30(2):74–76. [Belov V.N., Antonenkov Yu.E., Chernov A.V. The effectiveness of the inpatient stage of rehabilitation after cardiac surgery on an “open” heart using artificial circulation. *Bulletin of new medical technologies*. 2023;30(2):74–76. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-statsionarnogo-etapa-reabilitatsii-posle-kardiohirurgicheskikh-vmeshatelstv-na-otkrytom-serdtshe-s-ispolzovaniem>
3. Князева Т.А., Никифорова Т.И., Стяжкина Е.М., Тубекова М.А. Современные программы кардиореабилитации пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома и кардиохирургических вмешательств. *NovaUm.Ru*. 2019;17:417–421. [Knyazeva T.A., Nikiforova T.I., Styazhkina E.M., Tubekova M.A. Modern programs of cardiac rehabilitation of patients after acute coronary syndrome and cardiac surgery. *NovaUm.Ru*. 2019;17:417–421. (In Russian)]. URL: <http://novaum.ru/wp-content/uploads/2019/03/Выпуск-17.pdf#page=417>
4. Омелченко Н.В., Урванцева И.А., Мамедова С.И. Проведение медицинской реабилитации пациентам с болезнями системы кровообращения. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2018;1:57–60. [Omelchenko N.V., Urvantseva I.A., Mammadova S.I. Conducting medical rehabilitation for patients with diseases of the circulatory system. *Healthcare of Yugra: experience and innovations*. 2018;1:57–60. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/provedenie-meditsinskoj-reabilitatsii-patsientam-s-boleznyami-sistemy-krovoobrascheniya>
5. Князева Т.А., Никифорова Т.И. Усовершенствованные программы реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца после перенесенного острого коронарного синдрома и кардиохирургических вмешательств. Арбатские чтения: сборник научных трудов. Москва, 20 февраля 2020 г. Москва, 2020;1:31–39. [Knyazeva T.A., Nikiforova T.I. Improved rehabilitation programs for patients with coronary artery disease after acute coronary syndrome and cardiac surgery. *Arbat readings: collection of scientific papers*. Moscow, February 20, 2020. Moscow, 2020;1:31–39. (In Russian)]. URL: [https://nmicrk.ru/upload/nauka/pdf/Arbatskie\\_chteniya\\_1.pdf#page=32](https://nmicrk.ru/upload/nauka/pdf/Arbatskie_chteniya_1.pdf#page=32)
6. Иноземцева А.А. Применение нагрузочного тестирования у пациентов после коронарного шунтирования для оценки эффективности операции, определения реабилитационных возможностей и прогноза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):221–228. [Inozemtseva A.A. The use of stress testing in patients after coronary bypass surgery to assess the effectiveness of surgery, determine rehabilitation opportunities and prognosis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2018;17(4):221–228. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nagruzochnogo-testirovaniya-u-patsientov-posle-koronarnogo-shuntirovaniya-dlya-otsenki-effektivnosti-operatsii>
7. McMahon S.R., Ades P.A., Thompson P.D. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends in cardiovascular medicine*. 2017;27(6):420–425. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643011/pdf/nihms873062.pdf>
8. Гальцева Н.В. Реабилитация в кардиологии и кардиохирургии. *Клиницист*. 2015;9(2):13–22. [Galtseva N.V. Rehabilitation in cardiology and cardiac surgery. *Clinician*. 2015;9(2):13–22. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/reabilitatsiya-v-kardiologii-i-kardiohirurgii>
9. Щегольков А.М., Юдин В.Е., Дыбов М.Д. и др. Применение биоакустической психокоррекции в медицинской реабилитации больных с кардиореспираторной патологией. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;10(1):72–77. [Shchegolkov A.M., Yudin V.E., Dybov M.D., et al. The use of bioacoustic psychocorrection in the medical rehabilitation of patients with cardiorespiratory pathology. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2015;10(1):72–77. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-bioakusticheskoy-psiokorreksii-v-meditsinskoj-reabilitatsii-bolnyh-s-kardiorespiratornoy-patologiyey>
10. Huang K., Liu W., He D. et al. Telehealth interventions versus center-based cardiac rehabilitation of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(8):959–971. URL: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=4e8679dd433a486948da92928571641e1d360b7d>
11. Tian Y., Deng P., Li B. et al. Treatment models of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and related factors affecting patient compliance. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2019;20(1):27–33. URL: <https://www.imrpess.com/journal/RCM/20/1/10.31083/j.rcm.2019.01.53/htm>
12. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Куприянова Д. Когнитивная реабилитация кардиохирургических пациентов: проблемы и перспективы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;5(125):23–30. [Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kupriyanova D.S. Cognitive

- rehabilitation of cardiac surgery patients: problems and prospects. *Siberian Medical Review*. 2020;5(125):23–30. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnaya-reabilitatsiya-kardiohirurgicheskikh-patsientov-problemy-i-perspektivy>
13. Anderson L., Thompson D.R., Oldridge N. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;1:1–198. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491180/pdf/CD001800.pdf>
  14. Ribeiro P.A.B., Boidin M., Juneau M. et al. High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2017;60(1):50–57. URL: [https://www.researchgate.net/profile/MathieuGayda/publication/305331961\\_2016\\_Ribeiro-ABP\\_HIIT\\_in\\_patients\\_with\\_CHD\\_Prescription\\_Models\\_Perspectives/links/5788e4f208ae59aa6675c339/2016-Ribeiro-ABP-HIIT-in-patients-with-CHD-Prescription-Models\\_Perspectives.pdf](https://www.researchgate.net/profile/MathieuGayda/publication/305331961_2016_Ribeiro-ABP_HIIT_in_patients_with_CHD_Prescription_Models_Perspectives/links/5788e4f208ae59aa6675c339/2016-Ribeiro-ABP-HIIT-in-patients-with-CHD-Prescription-Models_Perspectives.pdf)
  15. Иноземцева А.А. Применение нагрузочного тестирования у пациентов после коронарного шунтирования для оценки эффективности операции, определения реабилитационных возможностей и прогноза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):221–228. [Inozemtseva A.A. The use of stress testing in patients after coronary bypass surgery to assess the effectiveness of surgery, determine rehabilitation opportunities and prognosis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2018;17(4):221–228. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nagruzochnogo-testirovaniya-u-patsientov-posle-koronarnogo-shuntirovaniya-dlya-otsenki-effektivnosti operatsii>
  16. Смирнова И.Н., Антипова И.И., Тицкая Е.В. и др. Оценка эффективности кардиореабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2018;95(5):4–11. [Smirnova I.N., Antipova I.I., Titskaya E.V. et al. Evaluation of the effectiveness of cardiorehabilitation of patients after percutaneous coronary interventions. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2018;95(5):4–11. (In Russian)]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoj-kulturnoj>
  17. Юдин В.Е., Щегольков А.М., Паценко М.Б. и др. Медицинская реабилитация больных после инфаркта миокарда и кардиохирургических вмешательств. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(1):52–59. [Yudin V.E., Shchegolkov A.M., Patsenko M.B. and others. Medical rehabilitation of patients after myocardial infarction and cardiac surgery. *Military Medical Journal*. 2018;339(1):52–59. (In Russian)]. URL: <https://journals.eco-vector.com/0026-9050/article/view/72885/53430>
  18. Chauvet-Gelinier J.C., Bonin B. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: A major challenge for cardiac rehabilitation. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2017;60(1):6–12. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065716305073>
  19. Kachur S., Chongthammakun V., Lavie C.J. et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2017;60(1):103–114. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062017300920?via%3Dihub>
  20. Salzwedel A., Jensen K., Rauch B. et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *European journal of preventive cardiology*. 2020;27(16):1756–1774. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564293/pdf/10.1177\\_2047487320905719.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564293/pdf/10.1177_2047487320905719.pdf)
  21. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Сприкут А.А. и др. Преабилитация как важный этап перед кардиохирургическими вмешательствами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):99–106. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/preabilitatsiya-kak-vazhnyy-etap-pered-kardiohirurgicheskimi-vmeshatelstvami>
  22. Юдин В.Е., Щегольков А.М., Шкарупа О.Ф. Система комплексного контроля состояния больных в реперных точках как основа построения стандартов стационарной медицинской помощи по медицинской реабилитации. *CardioСоматика*. 2015;S1:104–105. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Spryut A.A. and others. Preabilitation as an important stage before cardiac surgery. *Cardiovascular therapy and its prevention*. 2015;S1:104–105. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-kompleksnogo-kontrolya-sostoyaniya-bolnyh-v-repernyh-tochkah-kak-osnova-postroyeniya-standartov-statsionarnoy-meditsinskoy>
  23. Зубко А.В., Землянова Е.В., Какучая Т.Т., Джитавя Т.Г. К оценке благополучия и качества жизни пациентов на этапе реабилитации после кардиохирургических операций. *Здоровье как ресурс: V. 2.0. Материалы международной научно-практической конференции, 26–27 сентября 2019 г. Нижний Новгород*. 2019:885–888. [Zubko A.V., Zemlyanova E.V., Kakuchaya T.T., Jitava T.G. To assess the well-being and quality of life of patients at the stage of rehabilitation after cardiac surgery. *Health as a resource: V. 2.0. Proceedings of the international scientific and practical conference*. September 26–27, 2019 Nizhny Novgorod, 2019:885–888. (In Russian)].
  24. Li J., Li Y., Gong F. et al. Effect of cardiac rehabilitation training on patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*. 2021;10(11):11901–11909. URL: <https://apm.amegroups.org/article/view/83985/pdf>
  25. Su J.J., Yu D.S. Effects of a nurse-led eHealth cardiac rehabilitation programme on health outcomes of patients with coronary heart disease: A randomised controlled trial. *International journal of nursing studies*. 2021;122:1–13. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020748921001875?via%3Dihub>

Поступила 26.02.2024  
Принята в печать 26.03.2024

#### Информация об авторах

**Щегольков Александр Михайлович** — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой интегративной и восточной медицины филиала ВМА им. С.М. Кирова в Москве Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0003-1252-4883>

**Юдин Владимир Егорович** — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный реабилитолог Минобороны России, начальник Филиала № 2 НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-7677-5342>

**Ярошенко Владимир Петрович** — д-р мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заместитель начальника Филиала № 2 НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0003-2328-0909>

**Климко Василий Васильевич** — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением гипербарической оксигенации Филиала № 2 НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0002-2170-2469>

**Гузенок Игорь Евгеньевич** — канд. мед. наук, заместитель начальника Филиала № 2 НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России

**Сычев Василий Васильевич** — канд. мед. наук, доцент, ведущий терапевт Филиала № 2 НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0001-6111-2274>

**Калинина Светлана Викторовна** — канд. мед. наук, доцент кафедры интегративной и восточной медицины филиала ВМА им. С.М. Кирова в Москве Минобороны России, <http://orcid.org/0009-0005-1191-0549>

**Массальский Роман Ильич** — преподаватель кафедры интегративной и восточной медицины филиала ВМА им. С.М. Кирова в Москве Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0003-4467-0260>

**Медведев Илья Юрьевич** — адъюнкт кафедры интегративной и восточной медицины филиала ВМА им. С.М. Кирова в Москве Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0001-9597-1990>

#### Information about authors

**Alexander M. Shchegolkov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Integrative and Oriental Medicine of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1252-4883>

**Vladimir E. Yudin** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Chief Rehabilitologist of the Ministry of Defense of Russia, Head of A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch No.2) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0000-0002-7677-5342>

**Vladimir P. Yaroshenko** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Deputy Head of A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch No.2) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0000-0003-2328-0909>

**Vasily V. Klimko** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hyperbaric Oxygenation of A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch No.2) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2170-2469>

Оригинальные исследования

*Igor E. Guzenko* — Candidate of Medical Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, Deputy Head of A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch No.2) of the Ministry of Defense of Russia

*Vasily V. Sychev* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, leading therapist of A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital (Branch No.2) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0000-0001-6111-2274>

*Svetlana V. Kalinina* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Integrative and Oriental Medicine of

Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0009-0005-1191-0549>

*Roman I. Massalsky* — lecturer at the Department of Integrative and Oriental Medicine of Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0000-0003-4467-0260>

*Ilya Yu. Medvedev* — Associate Professor, the Department of Integrative and Oriental Medicine, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9597-1990>

© ЛЕВЧЕНКО Е.В., КУЗЬМИНОВ В.С., 2024

Левченко Е.В., Кузьминов В.С.

## ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Значимость изучаемой проблемы обусловлена высокой распространенностью астенического синдрома, который сопровождает множество соматической и психосоматической патологии. Считается, что астения более распространена среди женского населения, но это, по всей видимости, связано с физиологическими процессами, происходящими в организме женщины. **Цель исследования.** Изучить уровень распространенности астенического синдрома среди мужчин и женщин в соответствии с возрастом. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 387 респондентов, которым необходимо было заполнить анкету — ее основу составляет «Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)». MFI-20 позволяет выявить у респондентов ряд состояний: общую астению, пониженную активность, снижение мотивации, физическую и психическую астению при сумме баллов более 12 по каждой субшкале. **Результаты.** В исследуемой выборке астения выявлена как среди женщин, так и среди мужчин. Общая астения наблюдается у чуть менее половины опрошенных, при этом она более часто встречается среди женщин (48,8%), чем среди мужчин (29,1%) ( $p < 0.01$ ). Пониженная активность отмечается примерно у трети респондентов и в равной степени распространена как у мужчин ( $14,9 \pm 1,8$ ), так и у женщин ( $15,1 \pm 2,0$ ) и составляет 29,1 и 32,9% соответственно. Снижение мотивационной сферы наблюдается лишь у 14,2% опрошенных, при этом как у мужчин, так и женщин этот показатель приблизительно одинаков и находится в районе 14%. Физическая астения выявлена у трети респондентов (32,9%), но при этом у женщин это состояние встречается достоверно чаще (28,2%), чем у мужчин, у которых оно наблюдается в практически в 2 раза реже — 16,3%, с средними баллами по указанной субшкале  $14,8 \pm 1,9$  и  $14,7 \pm 1,3$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Психическая астения определена у 21,5% респондентов и встречается у 17,4% ( $14,9 \pm 1,8$ ) опрошенных мужчин и 22,6% ( $15,2 \pm 1,7$ ) женщин. **Заключение.** Распространенность астении среди мужчин и женщин остается по сей день на высоком уровне и требует коррекции ими своего распорядка дня, режима физического и умственного труда, досугового времяпрепровождения.

**Ключевые слова:** астения; психосоматические заболевания; гендер; слабость; бессилие; физическое и психическое перенапряжение.

**Для цитирования:** Левченко Е.В., Кузьминов В.С. Возрастные и половые особенности распространенности астенического синдрома. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):750–753. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-750-753>

**Для корреспонденции:** Левченко Елена Вадимовна — e-mail: [levchenkoev@kursksmu.net](mailto:levchenkoev@kursksmu.net)

Levchenko E.V., Kuzminov V.S.

### AGE AND GENDER CHARACTERISTICS OF THE PREVALENCE OF ASTHENIC SYNDROME

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia

The significance of the studied problem is determined by the high prevalence of asthenic syndrome, which accompanies numerous somatic and psychosomatic pathologies. It is believed that asthenia is more common among the female population, but this is apparently related to physiological processes occurring in a woman's body. **Objective of the study:** to examine the prevalence of asthenic syndrome among men and women according to age. **Material and methods.** The study involved 387 respondents who were required to fill out a questionnaire based on the "Subjective Assessment Scale for Asthenia (MFI-20)." The MFI-20 allows for the identification of a range of conditions in respondents: general asthenia, reduced activity, decreased motivation, physical, and mental asthenia with a total score exceeding 12 in each subscale. **Results.** In the studied sample, asthenia was identified equally among both women and men. General asthenia was observed in just under half of the respondents, being more common among women (48.8%) than among men (29.1%) ( $p < 0.01$ ). Reduced activity was noted in approximately one-third of respondents and was equally prevalent among men ( $14.9 \pm 1.8$ ) and women ( $15.1 \pm 2.0$ ), accounting for 29.1% and 32.9%, respectively. A decrease in the motivational sphere was observed in only 14.2% of respondents, with similar rates for both men and women, around 14%. Physical asthenia was identified in one-third of respondents (32.9%), but this condition was significantly more common among women (28.2%) than among men, where it was observed almost twice as infrequently at 16.3%, with average scores on the specified subscale of  $14.8 \pm 1.9$  and  $14.7 \pm 1.3$ , respectively ( $p < 0.05$ ). Mental asthenia was determined in 21.5% of respondents, occurring in 17.4% ( $14.9 \pm 1.8$ ) of surveyed men and 22.6% ( $15.2 \pm 1.7$ ) of women. **Conclusion.** The prevalence of asthenia among men and women remains high to this day and requires them to adjust their daily routines, regimes of physical and mental labor, and leisure activities.

**Key words:** asthenia; psychosomatic diseases; gender; weakness; helplessness; physical and mental strain.

**For citation:** Levchenko E.V., Kuz'minov V.S. Age and gender characteristics of the prevalence of asthenic syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):750–753. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-750-753>

**For correspondence:** Elena V. Levchenko — e-mail: [levchenkoev@kursksmu.net](mailto:levchenkoev@kursksmu.net)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Астения достаточно распространенное состояние. При некоторой соматической патологии распространенность астении приближается к 100% случаев [1, 2]. Термин «астения» произошел от греческого слова «asthenia», что означает слабость, бессилие, поэтому определение астении выглядит следующим образом: это болезненное состояние, которое характеризуется высокой утомляемостью, истощаемостью, отсутствием способности к продолжительному физическому и умственному напряжению, и длительно сохраняющееся и не исчезающее после отдыха [3–5].

Считается, что астения более распространена среди женщин. Причины астении у мужчин и женщин в большинстве случаев идентичны: абсолютно каждый человек может испытывать умственное и физическое перенапряжение, заболеть, что, в свою очередь, может привести к развитию астенического синдрома, отличие заключается лишь в разном отношении окружающих к их состоянию [6–8]. Так, например, если у женщины имеются признаки астении (слабость, раздражительность и т.п.), то весьма вероятно, что окружающие ее люди данные жалобы свяжут с физиологическими процессами, происходящими в ее организме, но если подобные признаки будет иметь мужчина, то их, скорее всего, расценят как патологию.

**Цель исследования:** изучить возрастные и половые особенности распространенности астенического синдрома.

## Материал и методы

Настоящее исследование основывалось на данных социологического опроса 387 респондентов в возрасте 18–23 лет. Информированное согласие на проведение социологического опроса получено. В основу анкеты взята «Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)», состоящая из 20 вопросов, в каждом из которых респондентам необходимо было оценить свое состояние по шкале от 1 до 5 баллов. MFI-20 состоит из 5 субшкал: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая и психическая астения [9, 17].

Предположить данные состояния можно просуммировав баллы по определенным вопросам в соответствии с субшкалой. Критерием постановки астенического синдрома является сумма баллов более 20–30 по всем субшкалам, а указанных состояний — при сумме баллов более 12 по соответствующим субшкалам. Критерием выраженной астении является общее количество баллов по всем субшкалам более 60 [10–12].

Обработка и систематизация полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2022, статистические показатели рассчитывались в программе PASW Statistics 22. Доверительный интервал для средних величин высчитывался с уровнем достоверности не менее 0,95. Различия показателей считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0.05$ . В работе использовался комплекс методов: аналитический, статистический и сравнительный анализ.

## Результаты

Анкетирование прошли 387 респондентов в возрасте 18–23 лет, среди которых 77,8% женщины и 22,2% мужчины. Средний возраст респондентов составил  $20,4 \pm 1,7$  года. В исследуемой выборке астения выявлена в равной мере как среди женщин, так и среди мужчин (сумма баллов  $> 30$ ). Астенический синдром был установлен у 92% опрошенных женщин, среди которых выраженную астению имеют 30,3%. Средний общий балл у женщин составил  $52,3 \pm 14,9$ .

Астенический синдром выявлен у 93% опрошенных мужчин, выраженная астения у которых встречается реже, чем у женщин, и составляет 21,2%. Средний общий балл у мужчин составил  $49,7 \pm 12,8$ .

Было установлено, что общая астения (сумма баллов  $> 12$ ) наблюдается у чуть менее половины опрошенных (44,4%), при этом отмечаются статистически значимые различия в распространенности общей астении: она более часто встречается среди женщин (48,8%), чем среди мужчин (29,1%) ( $p < 0.01$ ). Средний балл женщин с общей астенией составил  $15,5 \pm 2,0$ , у мужчин —  $14,9 \pm 1,8$ . Стоит отметить, что общая астения у женщин в возрастной группе 18–20 лет встречается в несколько раз чаще, чем у мужчин этого же возраста, и составляет 21,2% и 49,1% соответственно, но к 23 годам общая астения в равной мере характерна для обоих полов ( $p < 0.001$ ) (табл. 1).

Пониженная активность отмечается примерно у трети респондентов и в равной степени распространена как у мужчин ( $14,9 \pm 1,8$ ), так и у женщин ( $15,1 \pm 2,0$ ) и составляет 29,1 и 32,9% соответственно. В возрастной группе 18–20 лет пониженная активность выявлена у 75,8% мужчин и 71% женщин, а в возрасте 21–23 года этот показатель значительно снижается у обоих полов и составляет 55 и 23,9% соответственно ( $p < 0,01$ ).

Снижение мотивационной сферы наблюдается лишь у 14,2% опрошенных, при этом как у мужчин, так и женщин этот показатель приблизительно одинаков и находится в районе 14%. Снижение мотиваций у мужчин и женщин в возрастной группе 18–20 лет составляет 6,1 и 11,5% соответственно, в группе 21–23 года возрастает до 40 и 76,1%. Статистически значимые различия не выявлены.

Далее нами изучалась распространенность физической и психической астении. Физическая астения выявлена у трети респондентов (32,9%), но при этом у женщин это состояние встречается достоверно чаще (28,2%), чем у мужчин, у которых оно наблюдается практически в 2 раза реже (16,3%), с средними баллами по указанной субшкале  $14,8 \pm 1,9$  и  $14,7 \pm 1,3$  соответственно ( $p < 0.05$ ). У мужчин в возрасте 18–20 лет физическая астения встречается в 16,7% случаев, у женщин такого же возраста — в 26,5%, но с возрастом этот показатель несколько изменяется и составляет 45 и 34,3% соответственно.

Психическая астения выявлена у 21,5% респондентов и встречается у 17,4% ( $14,9 \pm 1,8$ ) опрошенных мужчин и 22,6% ( $15,2 \pm 1,7$ ) женщин, достоверных различий не выявлено. Распространенность психической астении в возрастной группе 18–20 лет у мужчин и женщин со-

Таблица 1. Гендерная структура распространенности астенического синдрома

Table 1. Gender structure of the prevalence of asthenic syndrome

Вид астении Type of asthenia	Пол   Gender				p
	Мужской   Male		Женский   Female		
	n	%	n	%	
Общая астения   General asthenia	25	29,1	147	48,8	< 0,01
Пониженная активность   Reduced activity	25	29,1	99	32,9	> 0,05
Снижение мотивации   Reduced motivation	12	13,9	43	14,3	> 0,05
Физическая астения   Physical asthenia	14	16,3	85	28,2	< 0,05
Психическая Астения   Mental asthenia	15	17,4	68	22,6	> 0,05

Таблица 2. Возрастная структура распространенности астенического синдрома

Table 2. Age structure of the prevalence of asthenic syndrome

Вид астении Type of asthenia	18–20 лет   18-20 years old		21–23 года   21-23 years old		p
	Мужчины   Men	Женщины   Women	Мужчины   Men	Женщины   Women	
Общая астения   General asthenia	21,2	49,1	12,7	10,6	< 0,001
Пониженная активность   Reduced activity	75,8	71	55	23,9	< 0,01
Снижение мотивации   Reduced motivation	6,1	11,5	40	76,1	> 0,05
Физическая астения   Physical asthenia	16,7	26,5	45	34,3	> 0,05
Психическая Астения   Mental asthenia	12,1	21,4	35	26,9	> 0,05

ставляет 12,1 и 21,4%, в группе 21–23 года этот показатель возрастает и составляет 35 и 26,9% соответственно (табл. 2).

### Обсуждение

В ходе исследования был выявлен высокий уровень распространенности астенического синдрома среди молодого поколения (92,5%), что соответствует литературным данным. Состояния, при наличии которых можно предположить наличие астенического синдрома — общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая и психическая астения — в целом несколько чаще встречаются среди женщин. Тенденция к повышению физической активности молодых людей с возрастом может быть связана с возрастающей их трудовой деятельностью, с поиском различных сфер жизни, в которых бы они смогли самореализоваться, иными словами, в этот период жизни происходит начальный поиск своего истинного положения в социуме, но период высокой активности часто может сопровождаться снижением мотивационной сферы.

Снижение мотивации служит предвестником физической и психической астении, что и было отмечено у респондентов обоих полов, но с некоторыми различиями. Различия в распространенности физической астении могут быть связаны с более ранним началом трудовой деятельности мужчин, у которых уже к 22–23 годам появляются признаки выраженной физической астении. Рост психической астении с возрастом у обоих полов может объясняться возрастающей ролью умственного и эмоционального перенапряжения, возникающего во время трудового и учебного процессов.

### Заключение

Астения может рассматриваться как инициальное расстройство различных заболеваний — с астенических расстройств начинаются многие соматические и психические заболевания, они ими сопровождаются и завершаются [13, 14]. Симптоматика астенического расстройства разнообразна: начиная с незначительных единичных признаков, не требующих серьезных вмешательств извне, и заканчивая состояниями, коррекция которых требует обязательного участия медицинского персонала. Астения — достаточно распространенное состояние среди мужского и женского населения. Распространенность астении среди мужчин и женщин остается по сей день на высоком уровне и требует коррекции ими своего распорядка дня, режима физического и умственного труда, досугового времяпрепровождения [15, 16].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гвоздева И.А., Новожилова Ю.А. Астенический синдром и психо-эмоциональное состояние реконвалесцентов инфекции COVID-19. *Молодежные исследования сегодня*. Сборник статей IV Международной научно-практической конференции. Петрозаводск, 13 марта 2023 года. Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2023:247–255. [Gvozdeva I.A., Novozhilova Yu.A. Asthenic syndrome and psycho-emotional state of convalescents of COVID-19 infection. *Youth research today*. Collection of articles of the IV International Scientific and practical Conference. Petrozavodsk, March 13, 2023. Petrozavodsk: International Center for Scientific Partnership “New Science”, 2023:247-255. (In Russian)].
- Котова О.В. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *Русский медицинский журнал*. 2016;24(13):824–

829. [Kotova O.V. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and a family doctor. *Russian medical journal*. 2016;24(13):824–829. (In Russian)].
3. Воякина В.Г., Дубатова И.В. Распространенность астенических расстройств у студентов медицинского вуза. *Душевные расстройства: от понимания к коррекции и поддержке*. 2018:59–62. [Voyakina V.G., Dubatova I.V. Prevalence of asthenic disorders in medical university students. *Mental disorders: from understanding to correction and support*. 2018:59–62. (In Russian)].
4. Путилина М.В. Астенические расстройства в общемединской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. М.В. Путилина. *Нервные болезни*. 2013;4:26–33. [Putilina, M.V. Asthenic disorders in general medical practice. Algorithms of diagnosis and therapy. *Nervous diseases*. 2013;4:26–33. (In Russian)].
5. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции. *Российский медицинский журнал*. 2018;26:4–2. [Shuteyeva T.V. Functional asthenia in young patients: modern methods of correction. *RMZH*. 2018;26:4–2. (In Russian)].
6. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. *Российский медицинский журнал*. 2012;20(5):248–251. [Vorob'yeva O.V. The versatility of the phenomenon of asthenia. *RMZH*. 2012;20(5):248–251. (In Russian)].
7. Гутник, В.В. Распространенность признаков астенического синдрома у студентов медицинского университета. *Смоленский медицинский альманах*. 2021;1:98–101. [Gutnik V.V. Prevalence of signs of asthenic syndrome in students of the medical university. *Smolensk medical almanac*. 2021;1:98–101. (In Russian)].
8. Киреева, Т.И. Проблемы адаптации студентов первого курса университета. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2023;10(224):527–532. [Kireyeva T.I. Problems of adaptation of first-year university students. *Scientific notes of the P.F. Lesgaft University*. (In Russian)]. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2023.10.p527-532
9. Абрамова А.Е. Астенические расстройства студентов КГМУ по субъективной шкале оценки астении (MFI-20). *Актуальные вопросы практической неврологии: сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Виталия Борисовича Ласкова*. Курск, 29–30 сентября 2022 года. Курский государственный медицинский университет. 2022:18–21. [Abramova A.E. Asthenic disorders of KSMU students according to the subjective asthenia assessment scale (MFI-20). *Topical issues of practical neurology. A collection of scientific papers based on the materials of the All-Russian Scientific and Practical conference dedicated to the memory of Professor Vitaly Borisovich Laskov*. Kursk, September 29–30, 2022. Kursk: Kursk State Medical University. 2022:18–21. (In Russian)].
10. Михайлова М.Д., Чарноцкая П.А. Сравнение вопросника постковидной астении MFI-20 с другими методиками самооценки состояния. *Научный дебют*. 2023:53–58. [Mikhaylova M.D., Charnotskaya P.A. Comparison of the MFI-20 postcovid asthenia questionnaire with other self-assessment methods. *Scientific debut*. 2023:53–58. (In Russian)].
11. Подкупняк М.О. Анализ распространенности астении и тревожно-депрессивного расстройства у студентов в межсессионный период. *Медицина будущего: Сборник материалов*. Владивосток, 24–27 апреля 2023 года. Дальневосточный федеральный университет, 2023:240–243. [Podkupnyak M.O. Analysis of the prevalence of asthenia and anxiety-depressive disorder in students during the inter-sessional period. *Medicine of the Future: A collection of materials*. Vladivostok, April 24–27, 2023. Far Eastern Federal University, 2023:240–243. (In Russian)].
12. Фаустова Ю.П. Взаимосвязь депрессии и астении у студентов. *Аллея науки*. 2020;12(51):183–189. [Faustova Yu.P. The relationship of depression and asthenia in students. *Alley of Science*. 2020;12(51):183–189. (In Russian)].
13. Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома. *Consilium medicum*. 2013;15(2):60–4. [Gusev V.V., L'vova O.A. Modern approaches to the treatment of asthenic syndrome. *Consilium medicum*. 2013;15(2):60–4. (In Russian)].
14. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Клинические особенности астении в рамках расстройств адаптации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):55–63. [Chutko L.S., Surushkina S.Y., Yakovenko E.A. et al. Clinical features of asthenia within the framework of adaptation disorders. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(7):55–63. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro202112107155
15. Кофанова В.С. Клинические аспекты астенического синдрома. Частота встречаемости астенического синдрома у разных возрастных групп. *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины*. Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Волгоград, 19–22 апреля 2017 года. Волгоградский государственный медицинский университет. 2017:146–149. [Kofanova V.S. Clinical aspects of asthenic syndrome. Frequency of occurrence of asthenic syndrome in different age groups. *Actual problems of experimental and clinical medicine*. Materials of the 75th open scientific and practical conference of young scientists and students of VolgSMU with international participation. Volgograd, April 19–22, 2017. Volgograd State Medical University. 2017:146–149. (In Russian)].
16. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Понятие астении в клинике внутренних болезней. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(2):52–63. [Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. The concept of asthenia in the clinic of internal diseases. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(2):52–63. (In Russian)].
17. Smets E.M.A. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*. 1995;39(3):315–325.

Поступила 23.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

#### Информация об авторах

Левченко Елена Вадимовна — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии КГМУ, SPIN-код: 5314-7490, ORCID: 0000-0001-5587-4678  
Кузьминов Владислав Сергеевич — студент лечебного факультета КГМУ (Курск), SPIN-код: 4060-7770, ORCID: 0009-0007-6900-6944

#### Information about the authors

Elena V. Levchenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry of Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, PIN code: 5314-7490, ORCID: 0000-0001-5587-4678.

Vladislav S. Kuzminov — student of the medical faculty of Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, SPIN code: 4060-7770, ORCID: 0009-0007-6900-6944

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Останина Ю.О.<sup>1</sup>, Яхонтов Д.А.<sup>1</sup>, Лукинов В.Л.<sup>2</sup>**МИКРОРНК И ТОЛЩИНА ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия<sup>2</sup>ФГБУН Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

**Цель.** Оценить уровень микроРНК (миР) и толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА). **Материал и методы.** В исследовании участвовал 201 больной стабильной ИБС 1–3 функциональный класс (ФК) с пограничными (50–70%) стенозами КА. Первую группу составили 57 (28,4%) больных с повышенной тЭЖТ, вторую — 144 (71,6%) больных без увеличения тЭЖТ. Проводилась оценка уровня концевой фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и уровней миР 21m2, 133a, 208, 499a. Методом ультразвукового исследования сердца определялась тЭЖТ. Всем пациентам проводили коронароангиографию. **Результаты.** Средняя толщина ЭЖТ в 1-й группе составила 6,00 [5,00; 6,50] мм, во 2-й группе — 3,00 [2,30; 4,00] мм ( $p < 0,001$ ). У больных 1-й группы в более молодом возрасте диагностировали артериальную гипертензию ( $p < 0,001$ ), ИБС ( $p < 0,001$ ) в целом и инфаркт миокарда ( $p = 0,003$ ) в частности. В обеих группах значимо не различались частота ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ФК стенокардии, а также частота приема представителей всех четырех основных групп антиишемических препаратов. Выявлен более высокий уровень миР-208 ( $p = 0,001$ ) и большая частота повышения уровня NTproBNP ( $p = 0,002$ ) у больных с повышенной тЭЖТ. **Заключение.** Повышенный уровень миР-208, высокая частота повышения NTproBNP и молодой возраст развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА на фоне увеличенной тЭЖТ может быть связан с более тяжелым прогнозом, поскольку отражает активность сердечного ремоделирования.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; пограничные стенозы коронарных артерий; эпикардиальная жировая ткань; микроРНК.

**Для цитирования:** Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л. Микро-РНК и толщина эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца со стенозами коронарных артерий. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):754–759. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-754-759>

**Для корреспонденции:** Останина Юлия Олеговна — e-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru)

Yuliya O. Ostanina<sup>1</sup>, David A. Yakhontov<sup>1</sup>, Vitaly L. Lukinov<sup>2</sup>**MICRO-RNA AND THICKNESS OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CORONARY ARTERY STENOSIS**<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia<sup>2</sup>Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

**Objective:** To assess the levels of microRNAs (miRs) and the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) in patients with ischemic heart disease (IHD) and borderline coronary artery stenosis (CAS). **Material and methods.** The study involved 201 patients with stable IHD of functional class (FC) 1–3, having borderline (50–70%) stenoses of the coronary arteries. The first group consisted of 57 (28.4%) patients with increased EAT thickness, while the second group included 144 (71.6%) patients without increased EAT thickness. The levels of the C-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) and miR levels (21m2, 133a, 208, 499a) were evaluated. EAT thickness was determined using echocardiography. All patients underwent coronary angiography. **Results.** The average EAT thickness in the first group was 6.00 [5.00; 6.50] mm, while in the second group it was 3.00 [2.30; 4.00] mm ( $p < 0.001$ ). Patients in the first group developed arterial hypertension ( $p < 0.001$ ), IHD ( $p < 0.001$ ) in general, and myocardial infarction ( $p = 0.003$ ) at a younger age. There were no significant differences between the groups regarding the prevalence of obesity, type 2 diabetes, angina FC, or the frequency of use of all four main groups of anti-ischemic drugs. A higher level of miR-208 ( $p = 0.001$ ) and a greater frequency of increased NTproBNP levels ( $p = 0.002$ ) were found in patients with increased EAT thickness. **Conclusion.** An elevated level of miR-208, a high frequency of increased NTproBNP, and a younger age at which cardiovascular diseases develop in patients with stable IHD and borderline CAS associated with increased EAT thickness may indicate a poorer prognosis, as they reflect the activity of cardiac remodeling.

**Keywords:** ischemic heart disease; borderline coronary artery stenosis; epicardial adipose tissue; microRNA.

**For citation:** Ostanina Yu. O., Yakhontov D. A., Lykinov V. L. Micro-RNA and the epicardial fat thickness in patients with coronary artery disease with coronary artery stenosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):754–759. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-754-759>

**For correspondence:** Yuliya O. Ostanina — e-mail: [julia679@yandex.ru](mailto:julia679@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

МикроРНК (миР) представляют собой эндогенные, одноцепочечные, малые некодирующие РНК, которые влияют на большинство, если не на все биологические процессы. Они показали стабильность и устойчивость к деградации под действием активности фермента РНКазы. Стабильность циркулирующих миР стимулировала интерес к их использованию в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров, а также терапевтических мишеней у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), острым коронарным синдромом (ОКС), сахарным диабетом (СД) и ожирением [1–3]. Показано, что повышение экспрессии миР-21-5р и миР-221-5р связано с повышенным риском развития ИБС [4], экспрессия миР-133 и миР-208а была увеличена в кардиомиоцитах больных стабильной ИБС [5, 6], а концентрация миР-499 отличалась выраженной корреляцией с объемом поврежденного миокарда [7].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) — висцеральное жировое депо, расположенное между миокардом и висцеральным перикардом — является метаболически активной тканью, регулирующей гомеостаз сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях [8]. Однако при патологических состояниях избыточное накопление ЭЖТ вокруг миокарда и коронарных артерий (КА) активно способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ИБС, что убедительно показано в ряде работ [9–11].

Взаимосвязь миР и толщины ЭЖТ как маркера висцерального ожирения изучена в ограниченном количестве исследований [12]. Отдельный интерес представляет изучение взаимосвязи миР и висцерального ожирения у больных ИБС с пограничными стенозами КА, поскольку отсутствие гемодинамически значимого поражения КА часто ставит врача в сложную ситуацию выбора необходимой тактики ведения и может ошибочно послужить причиной недооценки риска сердечно-сосудистых осложнений у этой группы больных.

## Цель исследования

Оценить уровень микро-РНК и толщину эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) у больных ИБС с пограничными стенозами КА.

## Материал и методы

В исследовании, проводившемся на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с 2020 по 2023 г., участвовал 201 больной стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020). В исследование включены больные стабильной ИБС 1–3-го функционального класса (ФК) молодого и среднего возраста (по классификации ВОЗ до 60 лет) с пограничными (50–70%) стенозами КА [5], подписавшие добровольное информированное согласие. Критериями невключения являлись инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 6 мес., гемодинамически значимые (> 70%)

стенозы КА по данным коронароангиографии (КАГ), оперативное вмешательство на КА, онкологические заболевания в активной форме, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от тЭЖТ. 1-ю группу составили 57 (28,4%) больных с повышенной тЭЖТ, 2-ю — 144 (71,6%) больных без увеличения тЭЖТ.

Биохимический анализ крови осуществлялся при помощи стандартных методик.

Определение N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) проводилось с использованием набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-Бест» российского производства. Нормальным значением NT-proBNP считали менее 125 пг/мл.

**Выделение миР.** В пробирку со 100 мкл плазмы добавляли 400 мкл лизирующего раствора (4 М гуанидин изотиоцианат, 25 мМ цитрат натрия, 0,3% саркозил, 3% ДТТ), 10 мкл сорбента и 0,5 мкг tRNA. Пробирки помещали в термошейкер на 10 мин. при 65 °С и 1300 об/мин. Раствор центрифугировали 2 мин. при 10 000 г., добавляли к нему равный объем изопропанола, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 5 мин. Далее центрифугировали 10 мин. при 12 000 г, супернатант удаляли, осадок промывали: 500 мкл 70% этанола, затем 300 мкл ацетона. После отмывок в каждую пробирку к осадку добавляли 200 мкл элюирующего раствора, ресуспендировали осадок на вортексе и инкубировали в термошейкере 5 мин. при 65 °С и 1300 об/мин. Переносили надосадочную жидкость в отдельные пробирки и добавляли ингибитор РНКаз Ribolock до концентрации 1 ед/мкл.

Детекция миР с помощью ОТ-ПЦР-РВ. Для выявления зрелых миР и малой РНК U6 использовали обратную транскрипцию зрелой миР с помощью длинного праймера со шпилькой, с последующей детекцией полученной кДНК с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Для каждой миРНК отдельно проводили реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦР-РВ. Для каждого образца реакции обратной транскрипции и ПЦР проводили в одном повторе.

**Реакция обратной транскрипции.** Для обратной транскрипции использовали лиофилизированную смесь «Мастер-микс ОТ» (АО «Вектор-Бест»). Реакцию проводили в течение 15 мин. при 16 °С, 15 мин. при 42 °С, затем обратную транскриптазу инактивировали 2 мин при 95 °С и отбирали 3 мкл полученной смеси для ПЦР-РВ.

**ПЦР в реальном времени.** Для проведения ПЦР-РВ использовали амплификатор CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) и лиофилизированные смеси «Мастер-микс ПЦР» (АО «Вектор-Бест»). Протокол ПЦР: предварительный прогрев при 94 °С 2 мин., 50 основных циклов: денатурация при 94 °С 10 с, отжиг и элонгация: 60 °С 20 с. Для каждого образца анализ проводили в одном повторе. Нормировку содержания миР проводили на количество

референсной миР (miR 23am2 и miR 451) с помощью метода  $2^{-\Delta\Delta Cq}$  [13].

$$C_{\text{отн}} = \frac{(1 + E_{\text{mir}})^{C_{t,\text{mir}}}}{(1 + E_{\text{ref}})^{C_{t,\text{ref}}}},$$

где  $E$  – эффективность реакции амплификации исследуемой или референсной миРНК,  $C_t$  – пороговый цикл реакции.

Если эффективность реакций обеих систем  $\approx 1$  (т.е. 100%), то уравнение приобретает вид:

$$C = 2^{-(C_{t,\text{mir}} - C_{t,\text{ref}})}.$$

Определение тЭЖТ с помощью эхокардиографии (ЭХОКГ). С целью максимальной стандартизации методики оценки ЭЖТ проводилось определение линейной тЭЖТ с помощью ЭХОКГ в В-режиме в стандартной левой парастеральной позиции только по длинной оси левого желудочка [14, 15]. Измерение тЭЖТ за правым желудочком (ПЖ) проводилось по двум причинам.

1. В этой локализации скопление ЭЖТ, по данным патологоанатомических исследований, является максимальным [16].

2. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ позволяет провести наиболее точное измерение тЭЖТ за ПЖ с возможностью оптимальной и максимально стандартизированной ориентации курсора в каждом конкретном случае.

Эпикардальная жировая ткань определялась как эконегативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, ее толщина измерялась перпендикулярно свободной стенке ПЖ в конце систолы в трех последовательных сердечных сокращениях (фиксирувалось среднее значение с округлением до целых чисел). Колебания тЭЖТ после повторных измерений составили  $0,5 \pm 0,2$  мм, что указывает на высокую воспроизводимость используемой методики. В каждом случае измерение проводилось по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как анатомический ориентир. На основании имеющихся результатов исследований в качестве критерия эпикардального (висцерального) ожирения использовались следующие значения тЭЖТ:  $\geq 5$  мм для лиц моложе 45 лет,  $\geq 6$  мм для лиц от 45 до 55 лет,  $\geq 7$  мм для лиц старше 55 лет [10].

Всем пациентам выполняли КАГ на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США).

Статистические расчеты проводились в программе RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия). Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количества событий и частоты [95% доверительного интервала частоты] (95% ДИ) для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро–Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах ис-

пользовался непараметрический Укритерий Манна–Уитни. Для сравнения бинарных показателей применялся точный критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т.е. различие считали статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

## Результаты

В 1-ю группу вошли 19 пациентов в возрасте 33–45 лет с тЭЖТ  $\geq 5$  мм, 27 пациентов 46–55 лет с тЭЖТ  $\geq 6$  мм и 11 пациентов 56–60 лет с тЭЖТ  $\geq 7$  мм. Средняя толщина ЭЖТ в группе с его повышенным значением составила 6,00 [5,00; 6,50] мм против 3,00 [2,30; 4,00] мм во 2-й группе,  $p < 0,001$ . По частоте ожирения, СД 2-го типа, функциональному классу стенокардии напряжения и частоте инфаркта миокарда группы не различались. Средний возраст больных ИБС с пограничными стенозами КА с повышенной тЭЖТ был ниже ( $p < 0,001$ ). У них же отмечен более молодой возраст развития артериальной гипертензии (АГ) ( $p < 0,001$ ), ИБС ( $p < 0,001$ ) и ИМ ( $p = 0,003$ ) по сравнению с больными с нормальными значениями тЭЖТ ( $p < 0,001$ ; табл. 1).

По частоте приема представителей четырех основных групп препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, в течение года, предшествующего включению в исследование, больные сравниваемых групп не различались (табл. 2).

У больных стабильной ИБС средний уровень NTproBNP по группам не различался, однако у больных с повышенной тЭЖТ по сравнению с больными без повышения тЭЖТ обнаружено более частое повышение его уровня ( $p = 0,002$ ). По уровню глюкозы крови и показателям липидного спектра группы не различались. Оценка экспрессии микро-РНК выявила повышение уровня miR-208 в группе больных с повышенной тЭЖТ, табл. 3.

## Обсуждение

Среди всех известных микроРНК miR-208 специфически экспрессируется в клетках миокарда и тесно связана с развитием таких сердечно-сосудистых синдромов и заболеваний, как гипертрофия и фиброз миокарда, инфаркт миокарда, аритмии и сердечная недостаточность [17]. В исследованиях Tiago Fernandes и соавт. на моделях животных было показано, что увеличение уровня miR-208 способствовало ожирению и гипертрофии сердца [18].

При этом в целом ряде работ была продемонстрирована ассоциация увеличения тЭЖТ с гипертрофией и фиброзом миокарда, доклиническим снижением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением размеров, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием левого предсердия, артериальной жесткостью [19–21]. Гипертрофия и, как следствие, гипоксия висцеральных адипоцитов являются ключевыми звеньями, запускающими процессы ремоделирования и дисфункции ЭЖТ, которые, в свою очередь, на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях сопровождаются высокой степенью фиброза экстрацеллюляр-

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА**

**Table 1. Clinical characteristics of patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenoses**

Показатель Indicator	1-я группа   Group 1 n = 57	2-я группа   Group 2 n = 144	p
Возраст, годы, МЕД [Q1; Q3]   Age, years, MED [Q1; Q3]	50,00 [46,00; 60,00]	61,00 [57,00; 65,00]	< 0,001*
Мужчины, n, % [95% ДИ]   Men, n, % [95% CI]	44, 77,2% [64,8–86,2]	94, 65,3% [56,9–2,4]	0,129
ИМТ, МЕД [Q1; Q3]   BMI, MED [Q1; Q3]	30,50 [27,01; 33,31]	30,10 [26,86; 34,15]	0,685
Ожирение, n, % [95% ДИ]   Obesity, n, % [95% CI]	30, 52,6% [39,9–65,0]	75, 52,1% [43,6–59,8]	>0,999
АГ, n, % [95% ДИ]   Hypertension, n, % [95% CI]	54, 94,7% [85,6–98,2]	139, 96,5% [92,1–98,5]	0,691
Возраст манифестации АГ, годы, МЕД [Q1; Q3] Age of onset of hypertension, years, MED [Q1; Q3]	40,00 [35,00; 43,00]	51,00 [48,00; 56,00]	< 0,001*
Возраст манифестации ИБС, годы, МЕД [Q1; Q3] Age of onset of coronary artery disease (CAD), years, MED [Q1; Q3]	46,00 [43,00; 55,00]	58,00 [53,50; 62,00]	< 0,001*
ПИКС, n, % [95% ДИ] Post-infarction cardiosclerosis (PICS), n, % [95% CI]	14, 24,6% [15,2–37,1]	27, 18,8% [12,7–25,3]	0,331
Возраст развития инфаркта миокарда, годы, МЕД [Q1; Q3] Age at development of myocardial infarction, years, MED [Q1; Q3]	42,50 [40,75; 47,50]	59,50 [53,75; 63,00]	0,003*
Наследственность по ССЗ, n, % [95% ДИ] Family history of cardiovascular disease (CVD), n, % [95% CI]	44, 77,2% [64,2–85,9]	97, 67,4% [59,8–74,9]	0,232
Курение, n, % [95% ДИ]   Smoking, n, % [95% CI]	20, 35,1% [24,5–48,8]	36, 25,0% [18,8–32,9]	0,161
ОНМК в анамнезе, n, % [95% ДИ] History of acute cerebrovascular accident (CVA), n, % [95% CI]	1, 1,8% [0,3–9,4]	9, 6,3% [3,3–11,5]	0,288
СД 2-го типа, n, % [95% ДИ]   Type 2 diabetes (T2D), n, % [95% CI]	18, 31,6% [21,0–44,5]	33, 23,1% [16,9–30,6]	0,215

*Примечание:* \* — статистически значимые различия, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет.

*Note:* \* — statistically significant differences, BMI — body mass index, HT — hypertension, CAD — coronary artery disease, PICS — post-infarction cardiosclerosis, CVD — cardiovascular diseases, CVA — acute cerebrovascular accident, T2D — type 2 diabetes.

**Таблица 2. Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА на амбулаторном этапе**

**Table 2. Drug therapy of patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenoses at the outpatient stage**

Показатель Indicator	1-я группа   Group 1 n = 57	2-я группа   Group 2 n = 144	p
Прием препаратов четырех основных групп в течение предшествующего года, n, % [95% ДИ] Taking drugs of four main groups during the previous year, n, % [95% CI]	40, 70,2% [57,3–80,5]	95, 65,9% [57,6–73,0]	0,619
ИАПФ/БРА, n, % [95% ДИ]   ACEI/ARB, n, % [95% CI]	38, 66,7% [53,7–77,5]	103, 71,5% [63,4–78,1]	0,608
БАБ, n, % [95% ДИ]   BB, n, % [95% CI]	38, 66,7% [53,7–77,5]	82, 56,9% [48,5–64,5]	0,206
Дезагреганты, n, % [95% ДИ]   Disaggregants, n, % [95% CI]	43, 75,4% [62,9–84,8]	88, 61,1% [52,7–68,5]	0,070
Статины, n, % [95% ДИ]   Statins, n, % [95% CI]	31, 54,4% [41,6–66,6]	72, 50,0% [42,3–58,4]	0,641

*Примечание:* ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, БАБ — бета-адреноблокаторы.

*Note:* ACE — inhibitors of the angiotensin converting enzyme, ARB — angiotensin receptor blockers, BB — beta-blockers.

**Таблица 3. Экспрессия микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА**

**Table 3. Expression of micro-RNA in patients with stable coronary artery disease with borderline CA stenosis**

Показатель Indicator	1-я группа   Group 1 n = 57	2-я группа   Group 2 n = 144	p
Микро-РНК 21m2, МЕД [Q1; Q3]   microRNA 21 m2, MED [Q1; Q3]	36,31 [34,20; 36,98]	35,74 [33,89; 36,66]	0,288
Микро-РНК 133a, МЕД [Q1; Q3]   microRNA 133a, MED [Q1; Q3]	36,42 [35,52; 37,66]	36,31 [35,52; 37,26]	0,520
Микро-РНК 208, МЕД [Q1; Q3]   microRNA 208, MED [Q1; Q3]	42,19 [40,21; 43,51]	40,75 [39,77; 41,92]	0,001*
Микро-РНК 499a, МЕД [Q1; Q3]   microRNA 499a, MED [Q1; Q3]	38,41 [36,88; 42,33]	38,78 [37,11; 42,14]	0,530

*Примечание:* \* — статистически значимые различия.

*Note:* \* — statistically significant differences.

ного матрикса, инфильтрацией макрофагами, нарушением процессов захвата и высвобождения свободных жирных кислот, ангиогенеза и «коричневения» белых адипоцитов, активацией медленно прогрессирующего воспаления и патологическим секреторным профилем адипоцитов, заключающимся в гиперсекреции провоспалительных, проатерогенных и протромбогенных адипокинов и снижении продукции адипонектина [22].

Наличие более высокая частота повышения уровня NTproBNP в группе больных с висцеральным ожирением лишь подтверждает активацию процесса сердечного ремоделирования.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают взаимосвязь повышения миР-208 с увеличением толщины ЭЖТ как маркера висцерального ожирения и большей частотой повышения концентрации NTproBNP, отражающей процессы ремоделирования миокарда у больных стабильной ИБС с увеличенной тЭЖТ.

### Заключение

Повышенный уровень миР-208, более частое повышение NTproBNP, связанное с активным сердечным ремоделированием, и более молодой возраст развития ССЗ у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА на фоне увеличенной тЭЖТ, несмотря на отсутствие различий в частоте ИМ, СД и частоте приема базисных антиишемических препаратов, могут быть связаны с менее благоприятным прогнозом заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhou S.S., Jin J.P., Wang J.Q., Zhang Z.G., Freedman J.H., Zheng Y., Cai L. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018;39(7):1073–1084. DOI: 10.1038/aps.2018.30
- Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 1. История вопроса. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;(1):100–107. [Mironova O.I., Berdyshcheva M.V., Elfimova E.M. Elfimova. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 1. History of the issue. *Eurasian heart journal.* 2023;(1):100–107. (In Russian)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2023-1-100-107
- Schütte J.P., Manke M.C., Hemmen K., Münzer P., Schörg B.F., Ramos G.C. et al. Platelet-derived micro RNAs regulate cardiac remodeling After Myocardial Ischemia. *Circ. Res.* 2023;132(7):e96–e113. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322459
- Torres-Paz Y.E., Gamboa R., Fuentevilla-Alvarez G., Soto M.E., González-Moyotl N., Martínez-Alvarado R. et al. Overexpression of microRNA-21-5p and microRNA-221-5p in Monocytes Increases the Risk of Developing Coronary Artery Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):8641. DOI: 10.3390/ijms24108641
- Кукава Н.Г., Шахнович Р.М., Осьмак Г.Ж., Баулина Н.М., Матвеева Н.А., Фаворова О.О. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца *Кардиология.* 2019;59(10):78–87. Kukava N.G., Shkhnovich R.M., Osmak G.Z., Baulina N.M., Matveeva N.A., Favorova O.O. The Role of microRNA in the Development of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya.* 2019;59(10):78–87. (In Russian) DOI:10.18087/cardio.2019.10.n558
- Mahjoob G., Ahmadi Y., Fatima Rajani H., Khanbabaee N., Abolhasani S. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022 Mar 29:e24380. DOI: 10.1002/jcla.24380
- Kaur A., Mackin S.T., Schlosser K., Wong F.L., Elharram M., Delles C. et al. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(6):1113–1124. DOI: 10.1093/cvr/cvz302
- Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11(6):363–71. DOI: 10.1038/nrendo.2015.58
- Packer M. The epicardial adipose inflammatory triad: Coronary atherosclerosis, atrial fibrillation, and heart failure with a preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20:1567–1569.
- Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4(144):81–87. [Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(4):81–87(In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:200. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:200. (In Russian)]. ISBN 978-5-9704-3988-3.
- De Gonzalo-Calvo D., Vilades D., Martínez-Cambor P., Veà À., Ferrero-Gregori A., Nasarre L. et al. Plasma microRNA Profiling Reveals Novel Biomarkers of Epicardial Adipose Tissue: A Multidetector Computed Tomography Study. *J. Clin. Med.* 2019;8(6):780. DOI: 10.3390/jcm8060780
- Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>(Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
- Iacobellis G., Assael F., Ribaldo M.C. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity Research.* 2003;11:304–10.
- Iacobellis G., H.J. Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009;22:1311–9.
- Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie.* 1989;43(9):490–9
- Zhao X, Wang Y, Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;160:108004. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108004
- Fernandes T., Barretti D.L., Phillips M.I., Menezes Oliveira E. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018;476:148–154. DOI: 10.1016/j.mce.2018.05.004
- Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю., Андреева Е.С., Кузнецова Т.Ю. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4:35–9. [Druzhilov M.A., Beteleva Yu.E., Druzhilova O.Yu., Andreeva E.S., Kuznetsova T.Yu. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(4):35–39. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39
- Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. *Российский кардиологический журнал* 2017;7:178–84. [Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;7:178–84(In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-178-184
- Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения. *Кардиология.* 2016;2(56):52–6. [Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu. Visceral obesity as a risk factor for early vascular aging. *Cardiology.* 2016;2(56):52–6. (In Russian)]. DOI: 10.18565/cardio.2016.2.52-56
- Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research.* 2017;113:1074–86. DOI: 10.1093/cvr/cvx106

Поступила 18.03.2024

Принята в печать 26.03.2024

### Информация об авторах

Останина Юлия Олеговна — канд. мед. наук, доцент, Новосибирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4810-4795>

*Яхонтов Давыд Александрович* — д-р мед. наук, профессор, Новосибирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>

*Лукинов Виталий Леонидович* — канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, зав. лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения РАН, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>

**Information about the authors**

*Yuliya O. Ostanina* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Novosibirsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4810-4795>

*Davyd A. Yakhontov* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Novosibirsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>

*Vitaliy L. Lukinov* — Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Senior Researcher, Head of the laboratories for Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Ваганов А.Г.<sup>1</sup>, Ночной М.С.<sup>2</sup>, Лисицкий Д.А.<sup>1</sup>, Гавриленко А.В.<sup>2,3</sup>**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ГИБРИДНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия<sup>3</sup>Государственный научный центр Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Цель исследования:** улучшение результатов гибридных реконструкций у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов нижней конечности. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 87 человек, оперированных в объеме гибридных реконструкций артерий нижних конечностей. Все гибридные вмешательства начинались с выполнения открытой реконструкции бедренных артерий. Пациенты были разделены по технике перехода между этапами вмешательства и выполнению эндоваскулярной реваскуляризации на 3 группы (в 1-й группе установка интродьюсера в проксимальном направлении осуществлялась через не до конца ушитую заплату, в дистальном — посредством пункции ушитой заплаты; во 2-й группе эндоваскулярный этап операции осуществлялся путем введения интродьюсера в один из притоков общей бедренной артерии; в 3-й группе использовалась двухразветвленная синтетическая заплата для синхронного позиционирования интродьюсеров в проксимальном и дистальном направлении). Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде оценивались величина кровопотери, наличие и причина осложнений, количество повторных операций, количество койко-дней в стационаре. Послеоперационное ведение включало в себя контроль функционального состояния конечности с измерением лодыжечно-плечевого индекса, ультразвуковую доплерографию, лабораторный контроль на момент выписки пациентов, через 1, 3 и 6 мес. после операции. Средний срок наблюдения за пациентами в позднем послеоперационном периоде составил  $6,8 \pm 1,1$  мес. **Результаты.** Технический успех операции наблюдался у 32 (91,4%) человек из 1-й группы, 20 (90,9%) человек из 2-й группы и у 29 (96,7%) человек из 3-й группы. Интраоперационно у 2 пациентов из 1-й группы возникли осложнения, потребовавшие дополнительных манипуляций. В 2 случаях у пациентов 2-й группы при ротации интродьюсера возникла перфорация стенки артерии. В 3-й группе ранних интраоперационных осложнений не отмечалось. В раннем послеоперационном периоде у 4 пациентов из 1-й группы и у 2 пациентов из 2-й группы возникли острые тромботические осложнения. В 3-й группе ранних тромботических осложнений не было. В отдаленном послеоперационном периоде первичная артериальная проходимость составила 94,2% в 1-й группе, 95,5% во 2-й группе, 100% в 3-й группе. **Заключение.** Методика гибридной реконструкции с одномоментной эндоваскулярной реваскуляризацией проксимального и дистального сегментов артериального бассейна нижней конечности является эффективной в раннем и отдаленном среднесрочном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей; гибридные операции; атеросклероз.

Для цитирования: Ваганов А.Г., Ночной М.С., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Эффективность различных способов гибридных реконструкций артерий нижних конечностей. *Клиническая медицина*. 2024;103(9–10):760–766.DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-760-766>Для корреспонденции: Ваганов Алексей Геннадьевич — e-mail: [aleksejvaganov4@gmail.com](mailto:aleksejvaganov4@gmail.com)Alexey G. Vaganov<sup>1</sup>, Maxim S. Nochnoy<sup>2</sup>, Dmitry A. Lisitsky<sup>1</sup>, Alexander V. Gavrilenko<sup>2,3</sup>**THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS FOR THE HYBRID RECONSTRUCTION OF LOWER LIMBS ARTERIES**<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia<sup>3</sup>Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

**Objective of the study:** To improve the outcomes of hybrid reconstructions in patients with multifocal atherosclerotic lesions of the lower limb vessels. **Material and methods.** The study involved 87 individuals who underwent hybrid reconstructions of the lower limb arteries. All hybrid interventions began with open reconstruction of the femoral arteries. Patients were divided into three groups based on the technique used for transitioning between stages of the intervention and performing endovascular revascularization: in the first group, the introducer was placed proximally through a partially sutured patch and distally via puncture of the sutured patch; in the second group, the endovascular stage of the operation was performed by introducing the introducer into one of the branches of the common femoral artery; in the third group, a bifurcated synthetic patch was used for synchronous positioning of the introducers both proximally and distally. Intraoperatively and in the early postoperative period, blood loss, presence and causes of complications, number of reoperations, and length of hospital stay were assessed. Postoperative management included monitoring the functional status of the limb by measuring the ankle-brachial index, ultrasound dopplerography, and laboratory tests at discharge, as well as at 1, 3, and 6 months after surgery. The average follow-up period for patients in the late postoperative period was  $6.8 \pm 1.1$  months. **Results.** Technical success was observed in 32 (91.4%) patients in the first group, 20 (90.9%) in the second group, and 29 (96.7%) in the third group. Intraoperatively, two patients in the first group experienced complications that required additional manipulations. In two cases in the second group, arterial wall perforation occurred during introducer rotation. No early intraoperative complications were noted in the third group. In the early postoperative period, four patients in the first group and two patients in the second group developed acute

*thrombotic complications. No early thrombotic complications were observed in the third group. In the distant postoperative period, primary arterial patency rates were 94.2% in the first group, 95.5% in the second group, and 100% in the third group.*

**Conclusion.** *The technique of hybrid reconstruction with simultaneous endovascular revascularization of proximal and distal segments of the arterial basin of the lower limb is effective in both early and distant medium-term postoperative periods.*

**Key words:** *Chronic ischemia of the lower limbs; hybrid operations; atherosclerosis.*

**For citation:** Vaganov A.G., Nochnoy M.S., Lisitsky D.A., Gavrilenko A.V. The effectiveness of different methods for the hybrid reconstruction of lower limbs arteries. *Klinicheskaya meditsina.* 2024;102(9–10):760–766.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-760-766>

**For correspondence:** Alexey G. Vaganov — e-mail: [aleksejvaganov4@gmail.com](mailto:aleksejvaganov4@gmail.com)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 14.03.2024  
Accepted 26.03.2024

Облитерирующие заболевания периферических артерий занимают лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смертности населения России и других стран. Ежегодно около 600 пациентов на миллион населения требуют выполнения реконструктивных сосудистых вмешательств по поводу мультифокального атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. При этом, несмотря на общедоступность практически всех видов помощи в современной сосудистой хирургии, количество ампутаций в течение первого года после операции составляет 400 на миллион человек. Количество летальных исходов, связанных с ампутацией, в течение первых 5 лет после вмешательств на артериях нижних конечностей варьирует от 50 до 80% [1–2]. Появление и широкое внедрение эндоваскулярных способов лечения позволило снизить количество ампутации за счет возможности многократной повторной реканализации и баллонной ангиопластики (БАП) артерий ниже паховой связки [3]. Несмотря на малоинвазивность данных методов и хорошие непосредственные результаты, у большинства пациентов в течение 3–6 мес. развиваются рестеноз и окклюзии в зоне вмешательства [4]. Открытые вмешательства, традиционно составляющие альтернативу эндоваскулярным методам реваскуляризации конечности, обладают сопоставимой, а в некоторых случаях и большей эффективностью по уровню первичной артериальной проходимости в позднем послеоперационном периоде [5]. Однако зачастую классические шунтирующие сосудистые операции на нижней конечности невыполнимы ввиду диффузного атеросклеротического поражения сосудов, а также выраженной сопутствующей общесоматической патологии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) [6]. В настоящее время широкое распространение получил гибридный подход, сочетающий в себе открытую хирургическую операцию и эндоваскулярное вмешательство. Совокупность двух операций, выполняемых одновременно, зачастую из одного хирургического доступа на бедре, позволили, с одной стороны, снизить их травматичность, а с другой — получить результаты, сопоставимые с многоэтажными шунтирующими операциями [7–10]. У соматически отягощенных пациентов высокого хирургического риска гибридные вмешательства позволяют добиваться хороших резу-

татов реваскуляризации без использования общей анестезии [11].

При выполнении гибридной операции из единого бедренного доступа существует несколько методологических подходов, связанных с переходом от открытого этапа к эндоваскулярному. Основными проблемами, возникающими на стыке этих двух этапов, являются: методика установки интродьюсера для эндоваскулярной реваскуляризации; необходимость остановки кровотока в бедренных артериях после стентирования подвздошного сегмента путем повторного накладывания сосудистых зажимов для завершения патч-пластики сосуда; необходимость и методика выполнения динамического ангиографического контроля после выполнения всех этапов операции; необходимость одномоментной реваскуляризации артерий притока и воспринимающего русла.

Представленное исследование посвящено сравнительной эффективности различных методик выполнения гибридных реконструкций из бедренного доступа при сочетанном стено-окклюзивном поражении подвздошного и подколенно-берцового сегментов артериального русла нижней конечности.

Цель исследования: улучшение результатов гибридных реконструкций у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов нижней конечности.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 87 человек, оперированных в объеме гибридных реконструкций артерий нижних конечностей в ГКБ № 29. Все гибридные вмешательства начинались с выполнения открытой реконструкции на сосудах бедра (эндартерэктомия из устья глубокой артерии бедра, общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной бедренной артерии с последующей пластикой сосуда синтетической заплатой). Все пациенты были разделены по технике перехода между этапами вмешательства и выполнению эндоваскулярной реваскуляризации на 3 группы: 1-ю группу ( $n = 35$ ) составили пациенты, у которых в просвет ОБА через не до конца ушитую непрерывным обвивным швом заплату устанавливали интродьюсер поочередно в проксимальном, затем в дистальном направлении для выполнения эндоваскулярного этапа операции; после восстановления

проходимости «путей притока» путем эндоваскулярной баллонной ангиопластики или стентирования, провизорный сосудистый шов в зоне патч-пластики затягивали после извлечения интродьюсера из просвета сосуда, накладывая при этом сосудистые зажимы на бедренные артерии. Ангиографический контроль производился путем пункции заплаты с введением контрастного препарата. При кровотечении из зоны пункции заплаты накладывали дополнительный гемостатический шов. Также при необходимости проведения эндоваскулярной коррекции дистального артериального русла с целью установки интродьюсера в дистальном направлении проводили пункцию заплаты. После завершения эндоваскулярного этапа интродьюсер удаляли, накладывая гемостатический шов пункционного отверстия.

2-ю группу ( $n = 22$ ) составили пациенты, у которых заплата фиксировалась непрерывным обвивным швом, а эндоваскулярный этап операции начинался путем введения интродьюсера в один из притоков ОБА. Далее после эндоваскулярной ангиопластики или стентирования общей или наружной подвздошной артерии и восстановления «путей притока» ориентировали интродьюсер в дистальном направлении и осуществляли эндоваскулярное восстановление «путей оттока» с последующим ангиографическим контролем. После завершения эндоваскулярного этапа операции из притока бедренной артерии удаляли интродьюсер, прошивая и перевязывая приток у основания (рис. 1, см. 3-ю обложку).

Третью, опытную группу ( $n = 30$ ), составили пациенты, которым вшивалась синтетическая заплата, изготовленная интраоперационно по нашему оригинальному способу. Моделировалась округлая синтетическая заплата из политетрафторэтилена с отходящими от нее двумя трубчатыми браншами из аналогичного материала диаметром 3 мм, длиной до 3 см. В бранши сосудистой заплаты одновременно устанавливали два интродьюсера в проксимальном и дистальном направлении, выполняли поочередную реканализацию артерий подвздошного сегмента и подколенно-берцового сегмента. Под контролем С-дуги через проксимальный интродьюсер выполнялась БАП либо стентирование супраингвинального сегмента артериального русла нижних конечностей, через дистальный интродьюсер — БАП, либо стентирование подколенной артерии или БАП артерий голени. Выполнение обеих манипуляций было минимально разобщено по времени и выполнялось при перемещении С-дуги из проксимального положения в дистальное. После завершения эндоваскулярного этапа гибридной операции выполняется ангиографический контроль на активном кровотоке с селективным контрастированием инфраингвинального и супраингвинального артериальных сегментов. В дальнейшем интродьюсеры удалялись из бранш заплаты, бранши клипировали двумя танталовыми клипсами у основания (рис. 2, см. 3-ю обложку).

Средний возраст пациентов составил  $61,4 \pm 2,7$  года, среди них преобладали мужчины — 78 (89,7%) человек.

Критериями включения в группу исследования являлись: 1) боли покоя у пациентов, дистанция переме-

жающейся хромоты не более 25 м, отсутствие некрозов на нижней конечности, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) — от 0,4 до 0,5 (ХИНК 3 ст.); 2) наличие сочетания окклюзионно-стенотического поражения подвздошно-бедренного и подколенно-берцового сегментов; 3) невозможность многоуровневой реконструкции по общемедицинским показаниям.

По спектру сопутствующей патологии пациенты были сопоставимы и компенсированы (табл. 1).

Анатомическая структура поражения подвздошно-бедренного сегмента (ПБС) и подколенно-берцового сегментов (ПкБС) продемонстрирована в табл. 2.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялся лабораторный мониторинг, включающий общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка и альбуминов, а также С-реактивного белка. Кроме того выполнялись КТ-ангиография и ультразвуковое ангиосканирование сосудов нижних конечностей с целью определения характера и распространенности атеросклеротического поражения, а также проводилось измерение уровня ЛПИ. Оценивались такие показатели периоперационного и раннего послеоперационного периода, как величина интраоперационной кровопотери, наличие и причина осложнений, количество повторных операций, количество койко-дней в стационаре. Дальнейшее послеоперационное ведение включало в себя контроль функционального состояния конечности с измерением ЛПИ, ультразвуку-

**Таблица 1. Сопутствующая патология у пациентов, включенных в исследование**

**Table 1. Concomitant pathology in patients included in the study**

Диагноз Diagnosis	Количество пациентов, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
Гипертоническая болезнь Hypertension	78 (89)
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	63 (72)
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз CHD. Postinfarction cardiosclerosis	21 (24)
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	23 (26)
Последствия перенесенного ОНМК The consequences of the acute cerebrovascular accident	13 (15)
Хроническая болезнь почек. Хроническая почечная недостаточность Chronic kidney disease. Chronic renal failure	8 (9)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	15(17)
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	17(20)
Цереброваскулярная болезнь Cerebrovascular disease	16 (18)
Язвенная болезнь желудка Gastric ulcer	7 (8)

**Таблица 2. Анатомическая структура поражения артерий нижних конечностей в группах исследования**

**Table 2. Anatomical structure of the lower limbs arteries lesion in the groups under study**

Группа Group	Вид поражения Type of lesion	Общая подвздошная Common iliac artery	Наружная подвздошная External iliac artery	Глубокая артерия бедрна Deep artery of thigh (mouth)	Общая бедренная Femoral artery	Поверхностная бедренная Superficial femoral artery (mouth)	Подколенная артерия Popliteal artery	Передняя большеберцовая Anterior tibial artery	Задняя большеберцовая Posterior tibial artery	Малоберцовая артерия Peroneal artery
1-я 1st	Окклюзия Occlusion	0	5 (14,3%)	0	2	15 (42,9%)	9 (26%)	11 (31,4%)	9 (25,7%)	6 (17,1%)
	Стеноз Stenosis	4 (11,4%)	26 (74,2%)	21 (60%)	8 (22,9%)	20 (57,1%)	18 (51%)	24 (68,6%)	25 (71,4%)	22 (62,9%)
2-я 2nd	Окклюзия Occlusion	0	3 (13,6%)	0	1 (4,5%)	8 (36,4%)	7 (32%)	9 (40,9%)	7 (31,8%)	10 (45,5%)
	Стеноз Stenosis	4 (18,2%)	15 (68,2%)	17 (77,3%)	7 (31,8%)	14 (63,6%)	15 (68%)	13 (59,1%)	15 (68,2%)	12 (54,5%)
3-я 3rd	Окклюзия Occlusion	0	11 (36,7%)	0	1(3,3%)	10 (33,3%)	8 (27%)	12 (40%)	11 (36,7%)	8 (26,7%)
	Стеноз Stenosis	2 (6,7%)	24 (80%)	19 (63,3%)	4 (13,3%)	20 (66,7%)	17 (57%)	18 (60%)	19 (63,3%)	17 (56,7%)

вую доплерографию, лабораторный контроль на момент выписки пациентов, через 1, 3 и 6 мес. после операции.

Для статистической обработки данных при сравнении групп исследования было использовано программное обеспечение SPSS Statistics 17.0. Результаты исследования были разнесены по шкале среднеарифметических значений ( $\text{mean}$ )  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Различия средних значений ( $p$ ) в разные периоды времени в основных показателях раннего и позднего послеоперационного периода оценивали с применением парного  $t$ -критерия Стьюдента, который считали достоверным при  $p < 0,05$ . Для оценки различий между двумя малыми независимыми выборками использовали  $U$ -критерий Манна-Уитни. Для определения корреляционной зависимости между показателями использовали определение коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты

Технический успех операции наблюдался у 32 (91,4%) человек из 1-й группы, 20 (90,9%) человек из 2-й группы и у 29 (96,7%) — из 3-й группы. Технический неуспех операций во всех случаях был обусловлен протяженным атерокальцинозом артерий голени с неудачными попытками их реканализации. Интраоперационно у 2 пациентов из 1-й группы возникли осложнения, потребовавшие дополнительных манипуляций. После проведения БАП и стентирования подвздошных артерий выполнялось пережатие бедренных сосудов во время удаления интродьюсера, установленного в просвет артерии через незафиксированную синтетическую заплату. Провизорный шов синтетической заплаты был затянут, выполнен пуск кровотока. При контрольной ангиографии у обоих пациентов выявлена дистальная эмболия подколенной артерии фрагментами атеросклеротической бляшки, что потребовало выполнения поперечной артериотомии ниже зоны патч-пластики с последующей эмболэктомией катетером Фогарти.

В 2 случаях у пациентов 2-й группы при ротации интродьюсера, заведенного в приток ОБА из проксимального положения в дистальное, возникла перфорация стенки артерии, сопровождающаяся кровотечением и потребовавшая прошивания дефекта артерии после накладывания сосудистых зажимов. Данное осложнение возникло вследствие анатомической особенности отхождения притока под острым углом, что сопровождалось техническими сложностями перемещения интродьюсера.

В 3-й группе интраоперационных осложнений не было.

В раннем послеоперационном периоде в течение первых 5 сут наблюдения у 4 пациентов из 1-й группы возникли острые тромботические осложнения. У представителей 1-й группы во всех случаях отмечался тромбоз зоны реконструкции в подвздошно-бедренном сегменте, что, вероятно, было обусловлено многократным пережатием бедренных артерий с формированием тромбогенной поверхности при затягивании провизорного шва заплаты, затем при удалении интродьюсера и накладывании гемостатического шва. Все пациенты с артериальным тромбозом потребовали реинтервенции в раннем послеоперационном периоде.

Во 2-й группе у 2 пациентов отмечен тромбоз подколенного-берцового сегмента. Причиной этого явления, вероятно, послужили длительные попытки реканализации окклюзированных артерий голени с формированием распространенных повреждений стенки сосудов. Время выполнения эндоваскулярного этапа гибридной реконструкции на открытом кровотоке у пациентов 2-й группы составило  $120 \pm 9,4$  мин. Все случаи раннего послеоперационного тромбоза во 2-й группе также потребовали повторной операции в виде тромбэмболэктомии катетером Фогарти.

В 3-й группе данный показатель был достоверно ниже и составил  $88 \pm 2,4$  мин. В этой группе ранних тромбо-

тических осложнений не отмечено.

Величина интраоперационной кровопотери была достоверно больше у представителей 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Достоверно более высокий уровень ЛПИ в послеоперационном периоде наблюдался у представителей 2 и 3-й групп ( $p < 0,05$ ), несмотря на то, что в предоперационном периоде по данному показателю группы были сопоставимы (табл. 3). В связи с отсутствием интраоперационных и ближайших послеоперационных осложнений средний койко-день у представителей 3-й группы был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не отмечалось. Основные показатели раннего послеоперационного периода продемонстриро-

**Таблица 3. Уровень ЛПИ до и после операции в группах исследования**

**Table 3. ABI level before and after surgery in the groups under study**

Группа Group	ЛПИ до операции ABI level before surgery	ЛПИ после операции ABI level after surgery
1-я 1st	0,42 ± 0,07	0,71 ± 0,03
2-я 2nd	0,49 ± 0,05	0,82 ± 0,02*
3-я 3rd	0,40 ± 0,02	0,86 ± 0,01*

Примечание: \* — различия в группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

Note: \* — differences in the groups are significant ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 4. Основные показатели эффективности раннего послеоперационного периода**

**Table 4. Key indicators of the early postoperative period**

Показатели Indicators	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
Технический успех операции, $n$ (%) Technical success of the operation	32 (91,4)	20 (90,9)	29 (96,7)
Время открытого этапа, мин Time of the open stage, min	107 ± 8,7	102 ± 11,1	110 ± 6,4
Время эндоваскулярного этапа, мин Endovascular stage time, min	143 ± 9,2	120 ± 9,4*	88 ± 2,4*
Дистанция безболевого ходьбы до операции, м Painless walking distance before surgery, m	22 ± 1,8	24 ± 2,4	20 ± 3,1
Дистанция безболевого ходьбы после операции, м Painless walking distance after surgery, m	156 ± 2,2	162 ± 2,6	151 ± 2,5
Появление пульсации на берцовой артерии, $n$ (%) The appearance of pulsation on the tibial artery	22 (62,9)	18 (81,8)*	28 (93,3)*
Интраоперационная кровопотеря, мл Intraoperative blood loss, ml	329 ± 45	295 ± 55	195 ± 40
Количество интраоперационных осложнений, $n$ (%) Number of intraoperative complications	2 (5,7)	2 (9,0)*	0
Тромбоз зоны реконструкции, $n$ (%) Thrombosis of the reconstruction zone	4 (11,4)	2 (9,0)	0
Количество повторных операций, $n$ (%) Number of recurrent operations	5 (14,3)	2 (9,0)	0
Средний койко-день в ОРИТ, ч Average bed-day in the ICU, h	38,3 ± 2,4	29,3 ± 3,1*	24,1 ± 1,4*
Средний койко-день в стационаре, ч Average hospital bed-day, h	7,3 ± 0,8	5,2 ± 0,6*	4,1 ± 0,5*

Примечание: \* — различия в группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

Note: \* — differences in the groups are significant ( $p < 0.05$ ).

ваны в табл. 4.

**Результаты отдаленного послеоперационного периода.** Средний срок наблюдения за пациентами в позднем послеоперационном периоде составил  $6,8 \pm 1,1$  мес. Первичная артериальная проходимость наблюдалась у 33 (94,2%) человека в 1-й группе, у 21 (95,5%) человека во 2-й группе, у 30 (100%) пациентов из 3-й группы. У 2 (5,7%) пациентов из 1-й группы выполнена повторная реконструкция подвздошного сегмента, у 1 (4,5%) пациента из 2-й группы повторная эндоваскулярная реканализация и БАП артерий голени в связи с их реокклюзией. У 2 (5,7%) пациентов из 1-й группы выполнена ампутация на уровне бедра. Во 2-й и 3-й группах ампутации не выполнялись. Также выявлены достоверные различия между представителями 1 и 2, 3-й групп по проценту рецидива перемежающейся хромоты ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить достоверно более низкую частоту больших сосудистых событий у представителей 3-й группы по сравнению с 1 и 2-й группами (табл. 5).

## Обсуждение

Эффективность любой хирургической операции определяется методикой ее выполнения. Технический успех и непосредственные клинические результаты реваскуляризации при гибридных операциях, выполняемых из бедренного доступа, определяется особенностями перехода от открытого этапа к эндоваскулярному, а также возможностью выполнения селективного анги-

**Таблица 5. Основные показатели эффективности отдаленного послеоперационного периода**

**Table 5. Key indicators of the long-term postoperative period**

Показатель Indicator	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
Первичная артериальная проходимость, <i>n</i> (%) Primary arterial patency, <i>n</i> (%)	33 (94,2)	21 (95,5)	30 (100)
Рецидив перемежающейся хромоты, <i>n</i> (%) Recurrence of intermittent claudication, <i>n</i> (%)	5 (15,2)	2 (9,0)*	1 (3,3)*
Количество ампутаций, <i>n</i> (%) Number of amputations, <i>n</i> (%)	2 (5,7)	0*	0*
Количество повторных операций, <i>n</i> (%) Number of recurrent operations, <i>n</i> (%)	2 (5,7)	1 (4,5)	0*
Развитие острого инфаркта миокарда, <i>n</i> (%) Development of acute myocardial infarction, <i>n</i> (%)	2 (5,7)	1 (4,5)	0*
Развитие ОНМК, <i>n</i> (%) Development of ACA, <i>n</i> (%)	0	1 (4,5)*	0
Развитие ТЭЛА, <i>n</i> (%) Development of PTE, <i>n</i> (%)	1 (2,9)	0*	0*
Летальность, <i>n</i> (%) Mortality, <i>n</i> (%)	1 (2,9)	0*	0*

*Примечание:* ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; \* — различия в группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

*Note:* ACA — acute cerebrovascular accident; PTE — pulmonary thromboembolism; \* — differences in the groups are significant ( $p < 0.05$ ).

ографического контроля в ходе операции. Кроме этого, определяющим является выполнение эндоваскулярной реваскуляризации с минимально разобщенной по времени коррекцией «путей притока» и «путей оттока» [12–14]. Предложенная техника гибридной реконструкции артерии нижних конечностей с одномоментной реваскуляризацией подвздошного и подколенно-берцового сегментов в процессе клинического применения в сравнении с другими методиками продемонстрировала свои неоспоримые преимущества по результатам исследования. Специальная конструкция синтетической заплаты с двумя подготовленными сосудистыми доступами позволяет после выполнения эндартерэктомии из сосудов бедра выполнить эффективную эндоваскулярную интервенцию. Наличие в заплате двух бранш исключает травматизацию заплаты в процессе установки интродьюсера и последующих пункций для ангиографического контроля. Это обстоятельство обуславливает минимальный риск интраоперационного кровотечения. Кроме того, конструкция заплаты с браншами исключает необходимость перевода интродьюсера из проксимального положения в дистальное во время эндоваскулярного этапа операции, что сводит к минимуму риск перфорации сосудистой стенки. Поочередная реканализация артерий подвздошного и подколенно-берцового сегментов с последовательными минимально разобщенными во времени эндоваскулярными манипуляциями дает возможность практически одномоментной реваскуляризации «путей притока» и «путей оттока» при использовании заплаты с браншами, что снижает риск тромбозов оперированного сегмента в раннем послеоперационном периоде. Помимо этого, при применении данной методики отсутствует необходимость накладывания зажимов на бедренные артерии для завершения патч-пластики, что

снижает риск дистальной эмболии фрагментами нестабильной атеросклеротической бляшки. При этом клипирование сосудистых бранш при завершении гибридной операции позволяет, в случае необходимости, осуществить навигацию для повторного доступа к зоне реконструкции с использованием С-дуги. Технологические особенности выполнения предложенного нами способа предопределили результат — высокий процент первичной артериальной проходимости в позднем послеоперационном периоде, отсутствие необходимости в повторных вмешательствах на артериях нижних конечностей. Кроме этого, проведенное исследование показало меньший процент сосудистых катастроф в опытной группе в сроки наблюдения  $6,8 \pm 1,1$  мес.

### Заключение

Методика гибридной реконструкции с одномоментной эндоваскулярной реваскуляризацией проксимального и дистального сегментов артериального бассейна нижней конечности является эффективной в раннем и отдаленном среднесрочном послеоперационном периоде.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baars E.C., Emmelot C.H., Geertzen J.H., Rommers G.M. Onderbeenaanpakking wegens kritieke ischemie: morbiditeit, sterfte en mogelijkheden tot revalidatie [Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2007;151(49):2751–2752.
2. Abou-Zamzam A.M.Jr, Gomez N.R., Molkara A., Banta J.E., Teruya T.H., Killeen J.D., Bianchi C. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation

- versus revascularization. *Ann. Vasc. Surg.* 2007;21(4):458–463. DOI: 10.1016/j.avsg.2006.12.006
3. Фисталь Э.Я., Базиян-Кухто Н.К., Фисталь Н.Н. Кухто А.П., Иваненко А.А., Грядущая В.В., Белькова В.А., Серебрякова Ю.Р. Хирургическое лечение больных критической ишемией нижних конечностей с язвенно-некротическими поражениями. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2021;6(4):159–169. [Fistal E.Ya., Baziyuan-Kuhto N.K., Fistal N.N., Kuhto A.P., Ivanenko A.A., Gryaduschaya V.V., Belkova V.A., Serebryakova Yu.R. Surgical treatment of patients with critical ischemia lower extremities with ulcerative-necrotic lesions. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii.* 2021;6(4):159–169. (In Russian)].
  4. Косенков А.Н., Винокуров И.А., Киселева А.К. Лечение критической ишемии нижних конечностей с язвенно-некротическими поражениями. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(4):302–307. [Kosenkov A.N., Vinokurov I.A., Kiseleva A.K. Treatment of critical lower limb ischemia followed by ulcerative-necrotic lesions. *Kard. i serd.-sosud. khir.* 2019;12(4):302–307. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio201912041302
  5. Белов Ю.В., Винокуров И.А. Концепция подхода к хирургическому лечению критической ишемии нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;8(5):9–13. [Belov Yu.V., Vinokurov I.A. The concept of surgical treatment of critical limb ischemia. *Kard. i serd.-sosud. khir.* 2015;8(5):9–13. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio2015859-13
  6. Гавриленко А.В., Кочетков В.А., Кравченко А.А. Гибридные операции при хронической ишемии нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;63(5):413–418. [Gavrilenko A.V., Kochetkov V.A., Kravchenko A.A. Hybrid operations in chronic lower limb ischemia. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2021;63(5):413–418. (In Russian)]. DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-5-413-418
  7. Пуздыряк П.Д., Шломин В.В., Бондаренко П.Б., Иванов М.А., Юртаев Е.А., Диденко Ю.П., Гребенкина Н.Ю., Касьянов И.В., Гусинский А.В., Рахматиллаев Т.Б., Самко К.В. Сравнение результатов гибридного и открытого хирургического лечения многоуровневого поражения артерий нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(3):227–234. [Puzdryak P.D., Shlomin V.V., Bondarenko P.B., Ivanov M.A., Yurtaev E.A., Didenko Yu.P., Grebenkina N.Yu., Kasyanov I.V., Gusinskiy A.V., Rakhmatillaev T.B., Samko K.V. Comparison of the results of hybrid and open surgical treatment of multilevel arterial disease of lower extremities. *Kard. i serd.-sosud. khir.* 2019;12(3):227–234. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio201912031227
  8. Вачев А.Н., Сухоруков В.В., Дмитриев О.В., Кругомов А.В. Последовательность выполнения этапов гибридных операций у больных с синдромом Лериша при критической ишемии конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(1):159–163. [Vachev A.N., Sukhorukov V.V., Dmitriev O.V., Krugomov A.V. Sequence of stages of hybrid operations in patients with Leriche syndrome and critical limb ischaemia. *Angiology and Vascular Surgery.* 2016;22(1):159–164. (In Russian)].
  9. Гавриленко А.В., Кравченко А.А., Котов А.Э., Кириченко В.В. Гибридные реконструкции у больных с хронической ишемией нижних конечностей и многоуровневым поражением артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского.* 2018;24(3):183–188. [Gavrilenko A.V., Kravchenko A.A., Kotov A.E., Kirichenko V.V. Hybrid reconstructions in patients with chronic lower limb ischemia and multilevel arterial lesion. *Angiology and vascular surgery. The journal named after Academician A.V. Pokrovsky.* 2018;24(3):183–188. (In Russian)].
  10. Глушков Н.И., Иванов М.А., Артемова А.С. Итоги различных методов реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне периферического атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2017;10(1):56–62. [Glushkov N.I., Ivanov M.A., Artemova A.S. Results of various revascularization methods in patients with critical ischemia of lower limbs due to peripheral atherosclerosis. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2017;10(1):56–62. (In Russian)]. DOI: 10.17116/kardio201710350-56
  11. Чернявский М.А., Артюшин Б.С., Чернов А.В., Чернова Д.В., Жердев Н.Н., Кудавев Ю.А., Чуйкова И.О. Клинический случай гибридного лечения пациента с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2018;22(4):103–110. [Chernyavskiy M.A., Artyushin B.S., Chernov A.V., Chernova D.V., Zherdev N.N., Kudaev Yu.A., Chuykova I.O. A clinical case of hybrid treatment of a patient with multilevel arterial occlusive disease in lower limb arteries. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2018;22(4):103–110. (In Russian)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-4-103-110
  12. Темрезов М.Б., Коваленко В.И., Темрезов Т.Х., Бахметьев А.С., Лойко В.С., Рудаков М.О. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Трансляционная медицина.* 2020;7(1):33–38. [Temrezov M.B., Kovalenko V.I., Temerezov T.K., Bakhmetev A.S., Loyko V.S., Rudakov M.O. Hybrid surgery in treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities. *Translational Medicine.* 2020;7(1):33–38. (In Russian)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-33-38
  13. Zavatta M., Mell M.W. A national Vascular Quality Initiative database comparison of hybrid and open repair for aortoiliac-femoral occlusive disease. *J. Vasc. Surg.* 2018;67(1):199–205. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.06.098
  14. Русин В.И., Корсак В.В., Попович Я.М., Русин В.В. Место гибридной хирургии при лечении критической ишемии нижних конечностей. *Новости хирургии.* 2014;22(2):244–251. [Rusin V.I., Korsak V.V., Popovich Ja.M., Rusin V.V. The place of hybrid surgery in the treatment of critical ischemia of the lower extremities. *Novosti hirurgii.* 2014;22(2):244–251. (In Russian)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.244

Поступила 14.03.2024  
Принята в печать 26.03.2024

#### Информация об авторах

**Ваганов Алексей Геннадьевич** — канд. мед. наук, врач-хирург, хирургическое отделение №1, ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

**Ночной Максим Сергеевич** — врач-ординатор кафедры госпитальной хирургии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-0057-9561>

**Лисицкий Дмитрий Алексеевич** — д-р мед. наук, врач, сердечно-сосудистый хирург, хирургическое отделение № 1, ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-0423-8879>

**Гавриленко Александр Васильевич** — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель отделения сосудистой хирургии, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», <https://orcid.org/0000-0001-7267-7369>

#### Information about the authors

**Alexey G. Vaganov** — Candidate of Medical Sciences, surgeon, Surgical Department No. 1, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

**Maxim S. Nochnoy** — Resident Physician of the Department of Hospital Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-0057-9561>

**Dmitry A. Lisitsky** — Doctor of Medical Sciences, cardiovascular surgeon, Surgical Department No. 1, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, <https://orcid.org/0000-0003-0423-8879>

**Alexander V. Gavrilenko** — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia (Sechenov University), Head of the Department of Vascular Surgery, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, <https://orcid.org/0000-0001-7267-7369>

# Заметки и наблюдения из практики

© ЦЕХОМСКИЙ А.В., 2024

Цехомский А.В.

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОКАРДИТ-ОПОСРЕДОВАННОЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

*Клинический случай подчеркивает значимость проблемы железодефицитной анемии (ЖДА) у пациентов с бактериальным эндокардитом (БЭ) и необходимость детального изучения связей между этими заболеваниями. Цель работы: исследование корреляции между БЭ и ЖДА, а также выяснение причинно-следственных связей между этими заболеваниями. Материал и методы. Исследование основано на изучении клинического случая пациента с БЭ и ЖДА, пролеченного в НИИ ККБ № 1 г. Краснодара, включая анализ эффективности инфузий препаратов железа и других методов лечения. Результаты. Обнаружена связь между бактериемией, вызванной *Rothia mucilaginosa*, и развитием ЖДА. Также обсуждается взаимосвязь между трофическим иммунитетом и дефицитом железа. Выводы. Исследование подтверждает гипотезу о важной роли *Rothia mucilaginosa* в развитии эндокардита на аортальном протезе и в возникновении ЖДА. Выдвинуты предположения о механизмах потребления железа этим микроорганизмом и его влиянии на развитие железодефицитных состояний, что требует дальнейших исследований в данной области.*

Ключевые слова: бактериальный эндокардит; железодефицитная анемия; анемия хронических болезней.

Для цитирования: Цехомский А.В. Редкий случай эндокардит-опосредованной железодефицитной анемии. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):767–771. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-767-771>

Для корреспонденции: Цехомский Александр Вячеславович — [aastartov12@rambler.ru](mailto:aastartov12@rambler.ru)

Aleksandr V. Tsekhomsky

### RARE CASE OF ENDOCARDITIS-INDUCED IRON DEFICIENCY ANEMIA

Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Krasnodar, Russia

*This clinical case highlights the significance of the problem of iron deficiency anemia (IDA) in patients with bacterial endocarditis (BE) and the necessity for a detailed study of the relationships between these diseases. Objective: To investigate the correlation between BE and IDA, as well as to clarify the causal relationships between these conditions. Materials and Methods. The study is based on the examination of a clinical case of a patient with BE and IDA, treated at the Research Institute of Clinical Cardiology No. 1 in Krasnodar, including an analysis of the effectiveness of iron infusion therapies and other treatment methods. Results. A connection was found between bacteremia caused by *Rothia mucilaginosa* and the development of IDA. The relationship between trophic immunity and iron deficiency is also discussed. Conclusions. The study confirms the hypothesis regarding the important role of *Rothia mucilaginosa* in the development of endocarditis on an aortic prosthesis and in the onset of IDA. Suggestions are made regarding the mechanisms of iron consumption by this microorganism and its influence on the development of iron deficiency states, which requires further research in this area.*

Keywords: bacterial endocarditis; iron deficiency anemia; anemia of chronic disease.

For citation: Tsekhomsky A.V. Rare case of endocarditis-induced iron deficiency anemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2024; 102(9–10):767–771. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-767-771>

For correspondence: Aleksandr V. Tsekhomsky — [aastartov12@rambler.ru](mailto:aastartov12@rambler.ru)

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.04.2024  
Accepted 21.05.2024

Железодефицитная анемия (ЖДА) представляет собой негативный прогностический фактор для пациентов с сердечно-сосудистыми и инфекционными заболеваниями. По данным многих авторов, анемией страдают от 55 до 80% больных бактериальным эндокардитом (БЭ), уровень гемоглобина менее 80 г/л коррелирует с пятикратным повышением риска летального исхода в течение первых шести месяцев и вдвое повышенным риском через три года по сравнению с пациентами, не страдающими анемией или имеющими ее легкую форму без хирургического вмешательства.

Интенсивная терапия анемии с использованием инфузий железа и эритропоэстимулирующих препаратов, равно как применение новых подходов к лечению анемии, вызванной воспалительными процессами (как, например, использование ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-6), может способствовать улучшению прогностики у больных с БЭ. Данное наблюдение способствует созданию доказательной базы в отношении корреляции БЭ и ЖДА и обсуждению эффективности лечения этих больных.

В октябре 2023 г. у пациента были диагностированы двусторонняя полисегментарная пневмония, а также

левосторонний гидроторакс. Тяжелое течение полисегментарной пневмонии создало благоприятные условия для развития различных микроорганизмов. Так, на санационном катетере были обнаружены микроорганизмы *Klebsiella Pneumonie*. Помимо этого, на венозном катетере из правой внутренней яремной вены (ПВЯВ) методом посева на селективные питательные среды и последующего автоматического анализа с помощью анализатора ErbaScan были обнаружены 9 КОЕ (примечание бактериологической лаборатории: уровень контаминации) микроорганизма *Rothia mucilaginosa*.

Известный ранее под названиями *Staphylococcus salivarius*, *Micrococcus mucilaginosa* и *Stomatococcus mucilaginosa*, данный возбудитель представляет собой факультативный анаэробный организм. Эти грамположительные кокки имеют овальную форму и были впервые описаны как *Stomatococcus mucilaginosa* в период 1960–1970 гг. Данный микроорганизм является составной частью нормальной микрофлоры ротовой полости и верхних дыхательных путей и до сих пор не получил достаточного внимания. Согласно последней классификации, данная бактерия относится к семейству *Micrococcaceae*, классифицируется в порядок *Actinobacteria* и причисляется к роду *Rothia*. Несмотря на ее присутствие в здоровой флоре человека, были зафиксированы случаи тяжелых инфекционных заболеваний,

таких как септицемия, вызываемых *Rothia mucilaginosa*. В Южной Корее документирован случай пневмонии с выделением этого возбудителя из бронхоальвеолярного лаважа у больного В-лимфобластной лимфомой. Этот штамм был отмечен в 1978 г. у пациента с эндокардитом. Он также признается потенциальным оппортунистическим патогеном для людей со здоровой иммунной системой; к факторам риска относятся нейтропения и онкологические заболевания.

Результаты международных научных работ указывают на то, что *Rothia mucilaginosa* может быть причиной бактериемии, инфекций центральной нервной системы (ЦНС), менингитов, перитонитов, остеомиелитов и эндофтальмитов, сообщалось также об успешном выделении этого агента из крови и мокроты при эндокардите имплантированных клапанов сердца.

### Клинический случай

В левом желудочке *Rothia mucilaginosa* вызвала эндокардит на протезе артериального клапана, что характерно для данного микроорганизма (случаи описаны в зарубежной и отечественной литературе) [1–7].

У пациента была диагностирована хроническая ЖДА, которая была скорректирована гемотранфузиями. Причина возникновения ЖДА могла остаться неясной, однако все же удалось установить связь с БЭ. На рис. 1 пред-

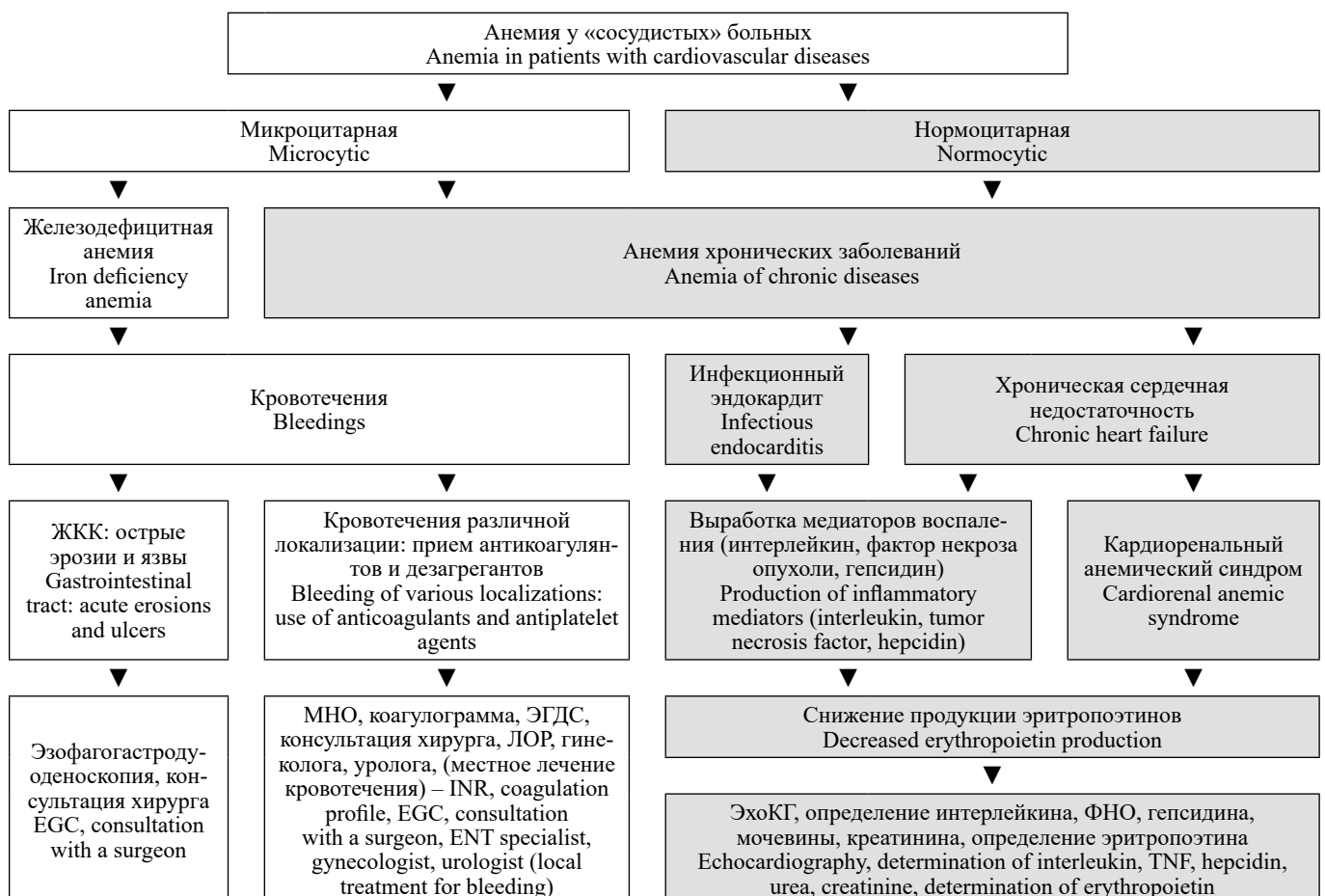


Рис. 1. Виды анемии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]

Fig. 1. Types of anemia in patients with cardiovascular diseases [8]

ставлена информация о видах анемии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В рассматриваемом клиническом случае ЖДА была диагностирована на основании данных лабораторных исследований, а именно: увеличенное протромбиновое время (15,50 с), увеличенное протромбиновое отношение (1,37), увеличенное МНО (1,36), увеличенное АЧВТ (активированное частичное тромбопластиновое время) (48,00 с), повышенный уровень фибриногена (6,81 г/л), низкий уровень гемоглобина (80 г/л), низкий уровень гематокрита (24,90%), уменьшенная средняя концентрация гемоглобина (321 г/л).

### Анемия хронических болезней и ее связь с ЖДА

Анемия хронических болезней (АХБ) формируется вследствие взаимодействия различных факторов. К ним относят уменьшение времени выживаемости красных кровяных телец, неспособность организма корректно метаболизировать железо из-за его удержания в ретикулоэндотелиальной системе, пониженное производство эритропоэтина. Предполагается, что эти явления запускаются под воздействием цитокинов, таких как ИЛ-1, фактор некроза опухоли (TNF) и интерферонов. Хотя ЖДА и АХБ различаются по патогенезу, все же в обоих случаях имеет место быть нехватка железа.

Для диагностики анемии хронических болезней часто используют высокий уровень С-реактивного белка. В последнее время акцент делается на изучении роли гепсидина — ключевого регулятора обмена железа в организме. Гепсидин получил свое название от латинских слов *hepaticus* (относящийся к печени) и *caedere* (разрубать), что символизирует его функцию разрушения микробных клеточных структур. Противомикробное действие гепсидина распространяется на бактерии и грибы. Он производится в печени под стимуляцией воспалительных цитокинов и блокирует связывание железа с ферропортином на клетках печени, чем препятствует всасыванию железа из желудочно-кишечного тракта.

АХБ может быть микроцитарной или нормоцитарной. Для постановки диагноза используют следующие критерии: нормальный или немного сниженный уровень сывороточного железа, обычная либо уменьшенная способность сыворотки связывать железо, повышенные значения ферритина, признаки активной клинической или лабораторной патологии (воспалительной либо онкологической природы), неэффективность терапии препаратами железа.

АХБ также проявляется уменьшением уровня растворимых рецепторов трансферрина. Ввиду наличия похожих клинических и лабораторных данных может возникать сложность в отличии АХБ от ЖДА. Однако корректное разграничение этих состояний крайне важно для назначения правильного лечения. Например, пониженный уровень ферритина в сыворотке крови не однозначно указывает на АХБ, так как он может быть повышенным при остром воспалительном процессе; более точную дифференциальную диагностику можно получить через измерение увеличенных концентраций про-

топорфиринов и растворимых рецепторов трансферрина при ЖДА.

### Лечение АХБ

Терапия АХБ ориентирована на обнаружение и лечение этиологического фактора. Стоит особо подчеркнуть неэффективность железосодержащих препаратов для данной формы анемии. В контексте дефицита железа эксперты порой предлагают использование железосодержащих медикаментов, особенно если они введены парентерально. Проблемы с метаболизмом железа из-за повышения гепсидина ограничивает эффективность всасывания пероральных препаратов железа. Тем не менее до текущего времени нет единого мнения относительно целесообразности использования железосодержащих средств для пациентов с АХБ.

Использование железа может представлять опасность для стимуляции роста злокачественных опухолей, что делает его противопоказанным в таких случаях. Также не рекомендуется лечение железом при наличии хронических инфекций и нормальном или повышенном уровне ферритина. В терапии анемии часто применяется эритропоэтин, который стимулирует образование эритроцитов. Эндогенный эритропоэтин производится преимущественно почками (90%) и в меньшей степени печенью (10%), его синтез зависит от уровня кислорода в крови.

Рекомбинантный эритропоэтин, разработанный благодаря генной инженерии, способствует лучшему усвоению железа организмом, развитию и дифференциации предшествующих клеток эритроцитов в здоровые кровяные клетки, стимулирует гемосинтез, повышает уровень гемоглобина. Преимущества использования этого препарата включают избавление от необходимости переливания крови со всеми связанными рисками (наподобие ВИЧ или гепатиты В и С), он не подавляет выработку собственного эритропоэтина, помогает нормализации артериального давления у пациентов с гипотонической симптоматикой и повышает коагуляционные способности крови.

Эритропоэтин рекомендуется при лечении хронической болезни почек, в послеоперационный период после трансплантации почки, при миелобластном заболевании, для стимуляции выработки эритроцитов в ходе химиотерапии или радиотерапии, при ВИЧ, ревматоидном артрите и немиелоидных опухолях. Применяется также в предоперационный период для снижения потребности в переливании крови. Индивидуальная дозировка эритропоэтина корректируется каждые 2–4 нед. в зависимости от ответа организма. Предел максимальной дозы установлен на уровне 900 МЕ/кг еженедельно (300 МЕ/кг трижды на протяжении недели). При достаточной эффективности дозировку уменьшают на 50% и адаптируют поддерживающую дозу для поддержания целевого уровня гемоглобина (110–125 г/л) и гематокрита (30–35%). Контроль за этими показателями проводится еженедельно [8].

Понижение концентрации гемоглобина часто связывают с хронической сердечной недостаточностью и БЭ.

В случае БЭ процесс развития анемии обусловлен про-тивовоспалительной активностью цитокинов.

### Обсуждение

Гипотеза данного исследования заключается в том, что микроорганизмы, являющиеся этиологическим фактором эндокардита, могут потреблять большое количество связанного железа. Кроме того, концентрация железа с развитием инфекционного процесса может уменьшаться в тканях за счет механизма создания условий «условной стерильности», при помощи которых организм снижает содержание железа в тканях с целью подавления размножения там бактерий.

Железо имеет ключевое значение как микроэлемент не только для людей, но и для микробов, включая бактерии, вирусы и грибы. Этот элемент образует связи со специализированными белками, такими как трансферрин, ферритин и лактоферрин. Они присоединяют железо и удаляют его из окружающего клетку пространства, блокируя доступ патогенов к этому важному ресурсу. В период воспаления часто наблюдается увеличение выработки ферритина и лактоферрина, что вызывает условия дефицита железа для микробов — это тормозит их размножение и помогает иммунной системе эффективнее бороться с инфекциями с помощью антибиотиков. Бактерии требуют от 0,4 до 4 мкмоль железа для роста, однако связывание железа трансферрином настолько сильное (константа связывания оценивается примерно в  $10^{30}$ ), что количество доступного свободного железа становится намного ниже — порядка  $6 \times 10^{-9}$  мкмоль, что существенно меньше потребностей бактерий. Таким образом, человеческий организм при сепсисе активизирует естественные защитные механизмы по ограничению доступности железа как эволюционную стратегию против инвазии патогенных агентов. Это уменьшает возможность использования этого элемента патогенами для размножения и роста. Такой трофический иммунный ответ является ключевым компонентом защиты от патогенных агентов не только при септических состояниях, но и при других серьезных заболеваниях, в том числе и при инфекционном эндокардите. Патогенные микроорганизмы, в свою очередь, разработали сложные стратегии обхода «трофического иммунитета» организма хозяина для выживания.

Одним из известных способов обхода трофического иммунитета является регулируемое включение системы захвата железа, которое включает факторы железозависимой регуляции (Fur) и небольшие РНК [10–11]. Fur функционирует как датчик, который регулирует не только механизмы усвоения железа, но и элементы, повышающие вирулентность бактерий. К примеру, при проникновении в тело хозяина *Staphylococcus aureus* оценивает количество доступного железа и активизирует различные факторы патогенности. Один из ключевых активных компонентов —  $\alpha$ -токсин (Hla), провоцирующий гемолиз эритроцитов [12, 13]. Чтобы освободить гемоглобин, множество бактерий производят гемолизин — белок, разрушающий мембрану эритроцитов, что приводит

к осмотическому лизису клетки и позволяет патогенам захватить гемоглобин, перенести его в цитоплазму и высвободить  $Fe^{2+}$  после расщепления порфиринового кольца гема [14]. Исследования также выявили способность *Pneumocystis pneumoniae* уклоняться от действия антибиотиков и уничтожения со стороны нейтрофилов и  $H_2O_2$  при контакте с человеческими эритроцитами. Некоторыми исследователями [15] было выяснено, что повышение концентрации свободного гемоглобина после разрушения эритроцитов на начальном этапе тяжелого сепсиса коррелировалось с повышенной 30-дневной летальностью. Эта характеристика обладает выдающейся точностью детерминированности — до 96,7% [16].

Из примера *Pseudomonas aeruginosa* очевидно, что активность данных микроорганизмов тесно связана с их способностью изымать железо из организма хозяина, в особенности во время развития сепсиса. Бактерии имеют возможность применять различные стратегии захвата железа, в частности через использование пиовердина как сидерофора и абсорбцию гема. Они также способны продуцировать гемофорные белки для экстракции железа напрямую из трансферрина благодаря рецепторам наружной мембраны или для транспортировки гема из организма хозяина в бактериальную клетку посредством рецепторного захвата. Грамотрицательные (такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus pneumoniae*) и грамположительные бактерии (например, *Staphylococcus aureus*) производят и выделяют разнообразные сидерофоры для добычи железа, причем каждый вид делает это по-разному. Вследствие данного процесса происходит миграция бактерий в периферические ткани, что сопровождается увеличением продукции воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, так и хемокинов для привлечения нейтрофилов (CXCL1 и CXCL2). Эти компоненты отображают необычную роль сидерофоров при естественном развитии пневмококковой инфекции при условиях сепсиса, стимулируя миграцию нейтрофилов к центру инфекционного процесса. Сидерофоры не только обеспечивают патогены необходимым им железом, но и способствуют его распределению по органам через стимуляцию активации фактора HIF-1 в эпителиальных клетках легких [15].

В ходе эволюционных процессов микроорганизмы разработали ряд стратегий для усвоения необходимого им железа. Данные микроорганизмы извлекают этот критически важный элемент, получая его из своей среды обитания или от хозяев через сложные системы переноса и регулирующие механизмы. Грамотрицательные и грамположительные бактерии, патогенные грибы преимущественно получают железо из гемоглобина [15].

### Заключение

В ходе исследования была определена критическая роль *Rothia mucilaginosa* в развитии инфекционного эндокардита на аортальном протезе. Кроме того, была выдвинута гипотеза о связи ЖДА с потреблением *Rothia mucilaginosa* железа, а также роли иммунитета в развитии железodefицитных состояний. Будущие исследова-

ния будут направлены на изучение механизмов потребления *Rothia mucilaginosa* железа и ее роли в патогенезе ЖДА.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борисова О. Ю., Алешкин В. А., Каргальцева Н. М., Кочеровец В. И., Пастушенков В. Л., Карпова Е. И., Данищук О. И., Афанасьев С. С. Первый случай выделения в России *Rothia mucilaginosa* из крови пациентки с осложнением после контурной пластики. *Медицинский альманах*. 2015;5(40). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-sluchay-vydeleniya-v-rossii-rothia-mucilaginosa-iz-krovi-patsientki-s-oslozhneniem-posle-konturnoy-plastiki> (дата обращения: 22.02.2024). [Borisova O.Yu., Aleshkin V.A., Kargaltseva N.M., Kocherovets V.I., Pastushenkov V.L., Karpova E.I., Danischuk O.I., Afanasyev S.S. The first case of *Rothia mucilaginosa* isolated from the blood of a patient with complications after contour plastic surgery in Russia. *Medical Almanac*. 2015;5(40). [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-sluchay-vydeleniya-v-rossii-rothia-mucilaginosa-iz-krovi-patsientki-s-oslozhneniem-posle-konturnoy-plastiki> (accessed: February 22, 2024). (In Russian)].
2. Ascher D.P., Zbick C., White C., Fischer G.W. Infections due to *Stomatococcus mucilaginosus*: 10 cases and review. *Rev. Infect. Dis.* 1991;13:1048–1052.
3. Trevirio V., Garcia-Zabarte A., Quintas A. et al. *Stomatococcus mucilaginosus* septicemia in a patient with acutelymphoblastic leukaemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998;17:505–507.
4. Korsholm T.L., Naahr V., Prag J. Eight cases of lower respiratory tract infection caused by *Stomatococcus mucilaginosus*. *Scand. J. Infect. Dis.* 2007;39:913–917.
5. Sanchez-Carrillo C., Cercenado E., Cibrian F., Bouza E. *Stomatococcus mucilaginosus* pneumonia in a livertransplant patient. *Clin. Microbiol. Newsl.* 1995;16:150–151.
6. Bruminhent J., Tokarczyk M.J., Jungkind D., Desimone J.A. *Rothia mucilaginosa* prosthetic device infections: a case of oristhetic valve endocarditis. *J.Clin. Microbiol.* 2013;51 (5):1629–1632.
7. Mitchell P.S., Huston B.J., Jones R.N., Holcomb L., Koontz F.P. *Stomatococcus mucilaginosus* bacteraemias: typical case presentations, simplified diagnostic criteria, and a literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1990;13:521–525.
8. Верткин А. Л. Анемия: Руководство для практических врачей. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д., Шамаева К.И. Москва: Эксмо, 2014:144. [Vertkin A.L. Anemia: A Guide for Practicing Physicians. Vertkin A.L., Khovasova N.O., Laryushkina E.D., Shamaeva K.I. Moscow: Eksmo, 2014:144. (In Russian)].
9. Becker K.W., Skaar E.P. Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen. *FEMS Microbiol. Rev.* 2014;38(6):1235–1249. DOI: 10.1111/1574-6976.12087
10. Weiss G., Carver P.L. Role of divalent metals in infectious disease susceptibility and outcome. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;24(1):16–23. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.01.018
11. Agranoff D., Krishna S. Metal ion transport and regulation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Biosci.* 2004;9:2996–3006.
12. Schmitt M.P., Holmes R.K. Iron-dependent regulation of diphtheria toxin and siderophore expression by the cloned *Corynebacterium diphtheriae* repressor gene *dtxR* in *C. diphtheriae* C7 strains. *Infect. Immun.* 1991;59(6):1899–1904.
13. Torres V.J., Attia A.S., Mason W.J., et al. *Staphylococcus aureus* fur regulates the expression of virulence factors that contribute to the pathogenesis of pneumonia. *Infect. Immun.* 2010;78(4):1618–1628. DOI: 10.1128/IAI.01423-09
14. Mazmanian S.K., Skaar E.P., Gaspar A.H., et al. Passage of heme-iron across the envelope of *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2003;299(5608):906–909.
15. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н., Байтугаева Г.А., Клементьев А.В., Какуля Е.Н. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;(1):90–99. [Orlov Y.P., Govorova N.V., Lukach V.N., Baitugaeva G.A., Klementiev A.V., Kakulia E.N. Iron metabolism under infection conditions. A literature review. *Bulletin of Intensive Care Named after A.I. Saltanov*. 2021;(1):90–99. (In Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2020-1-90-99
16. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Глущенко А.В. Может ли свободный гемоглобин быть маркером тяжести общего состояния при сепсисе? *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;1:48–54. [Orlov Yu.P., Dolgih V.T., Gluschenko A.V. Mozhet li svobodnyiy gemoglobin byit markerom tyazhesti obshchego sostoyaniya pri sepsise? *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. 2018;1:48–54. (In Russian)].
17. Toom S, Xu Y. Hemolytic anemia due to native valve subacute endocarditis with *Actinomyces israelii* infection. *Clin. Case Rep.* 2018;6(2):376–379. DOI: 10.1002/ccr3.1333. PMID: 29445480; PMCID: PMC5799637.
18. Soumik Ghosh, Ratnakar Sahoo, Ranjit Kumar Nath, Nandini Duggal, and Adesh Kumar Gadpayle. A Study of Clinical, Microbiological, and Echocardiographic Profile of Patients of Infective Endocarditis. *Hindawi Publishing Corporation. International Scholarly Research Notices*. 2014:340601. DOI: 10.1155/2014/340601
19. Sivakumar R., Ghosh P., Khan S.A., Infective endocarditis in older people, Age and Ageing, 2003;32(1):116, DOI: 10.1093/ageing/32.1.116
20. Masamichi Koike, MD, Takahiro Doi, MD, Koki Morishita, Kosuke Uruno, Mirei Kawasaki-Nabuchi, Kaoru Komuro, Hiroyuki Iwano, Syuichi Naraoka, Daigo Nagahara, Satoshi Yuda, Impact of Hemoglobin Level, White Blood Cell Count, Renal Dysfunction, and *Staphylococcus* as the Causative Organism on Prediction of In-Hospital Mortality from Infective Endocarditis, Received for publication July 13, 2023. Revised and accepted January 22, 2024. *Int. Heart J.* 2024;65(2):199–210. DOI: 10.1536/ihj.23-360

Поступила 13.04.2024

Принята в печать 21.05.2024

#### Информация об авторе

Цехомский Александр Вячеславович — студент 4-го курса Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения России, <https://orcid.org/0009-0008-6940-1861>

#### Information about the author

Aleksandr V. Tsekhomsky — 4th year student, Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0009-0008-6940-1861>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Альпидовская О.В., Гималдинова Н.Е., Романова Л.П.

**СЛУЧАЙ ЗАРАЖЕНИЯ COVID-19, ОСЛОЖНЕННЫЙ ВИРУСНОЙ КОВИДНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, СПОНТАННЫМ РАЗРЫВОМ В ИСТОНЧЕННОЙ ЧАСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНЕВРИЗМЫ, ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА 2-ГО ТИПА**

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Минздрава России, Чебоксары, Россия

Представлен случай спонтанного разрыва в истонченной части хронической аневризмы при инфаркте миокарда 2-го типа после инфицирования SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related). Больная 55 лет в течение нескольких часов находилась на стационарном лечении в республиканском кардиологическом диспансере с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, тяжелой степени. Инфаркт миокарда 2-го типа. При патологоанатомическом исследовании в легких обнаружены признаки вирусной интерстициальной пневмонии, в области верхушки сердца в зоне постинфарктного кардиосклероза — сквозной дефект размером 1,5 см с неровными краями. Микроскопически определялся интерстициальный отек, мышечные волокна с отсутствием поперечной исчерченности, с признаками внутриклеточного отека. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует спонтанный разрыв в истонченной части хронической аневризмы при инфаркте миокарда 2-го типа (на фоне метаболических нарушений) на фоне вирусной ковидной пневмонии.

Ключевые слова: COVID-19; инфаркт миокарда 2-го типа; разрыв стенки левого желудочка; гемоперикард; сердечно-легочная недостаточность.

**Для цитирования:** Альпидовская О.В., Гималдинова Н.Е., Романова Л.П. Случай заражения COVID-19, осложненный вирусной ковидной пневмонией, спонтанным разрывом в истонченной части хронической аневризмы, при инфаркте миокарда 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):772–776. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-772-776>

**Для корреспонденции:** Альпидовская Ольга Васильевна — e-mail: olavorobeva@mail.ru

**Olga V. Alpidovskaya, Natalia E. Himaldinova, Lyubov P. Romanova****CASE OF COVID-19 INFECTION COMPLICATED BY VIRAL COVID PNEUMONIA, SPONTANEOUS RUPTURE IN THE THINNED AREA OF A CHRONIC ANEURYSM, AND TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTION**

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov of the Ministry of Health of Russia, Cheboksary, Russia

This report presents a case of spontaneous rupture in the thinned area of a chronic aneurysm during a type 2 myocardial infarction following SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related) infection. A 55-year-old female patient was hospitalized for several hours at a republican cardiology dispensary with a diagnosis of severe SARS-CoV-2 coronavirus infection and type 2 myocardial infarction. Pathological examination of the lungs revealed signs of viral interstitial pneumonia, and in the apex of the heart, in the area of post-infarction cardiosclerosis, there was a through defect measuring 1.5 cm with uneven edges. Microscopic examination showed interstitial edema and muscle fibers lacking cross-striations, with signs of intracellular edema. **Conclusion:** This clinical case demonstrates spontaneous rupture in the thinned area of a chronic aneurysm during a type 2 myocardial infarction (against a background of metabolic disorders) in the context of viral pneumonia due to COVID-19.

Key words: COVID-19; type 2 myocardial infarction; left ventricular wall rupture; hemopericardium; cardiopulmonary failure.

**For citation:** Alpidovskaya O.V., Gimaldinova N.E., Romanova L.P. A case of COVID-19 infection, complicated by viral covid pneumonia, spontaneous rupture in the thinned part of a chronic aneurysm, with type 2 myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):772–776. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-772-776>

**For correspondence:** Olga V. Alpidovskaya — e-mail: olavorobeva@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 02.04.2024  
Accepted 23.04.2024

Вирус SARS-CoV-2, непрерывно меняясь, продолжает циркулировать в популяции [1–8]. Следует рассматривать несколько механизмов, участвующих в повреждении миокарда:

1. SARS-CoV-2-опосредованное воспаление миокарда вследствие пониженной регуляции миокардиального ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2): АПФ2 функционирует в качестве рецептора коронавируса «тяжелого острого респираторного синдрома» и, взаимодействуя с SARS-CoV-2, обуславливает воспаление миокарда

в сочетании с понижающей регуляцией миокардиального АПФ2мРНК и потерей белка АПФ2.

2. Развитие эндотелиальной дисфункции: в ответ на вирусную инфекцию происходит дисбаланс ответов *T-helper 1* и *T-helper 2*, который приводит к цитокиновому шторму, стимулируются инфильтративные воспалительные клетки, такие как интерлейкин 1 (ИЛ-1) или ИЛ-6, эндотелиальные адгезионные молекулы, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), развивается локальная клеточная токсемия миокарда с системным повреждением

миокардиоцитов [6–9]. Таким образом, миокард повреждается в результате цитотоксической и антиген-антигеной реакции.

3. Ишемическое повреждение на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий и коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, электролитный дисбаланс, который развивается в результате воздействия вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [10]. У пациентов с атеросклеротическим процессом и ишемической болезнью сердца (ИБС) образование воспалительных цитокинов на фоне SARS-CoV-2 усугубляет повреждение кардиомиоцитов вследствие нарушений микро- и макроциркуляции. [1, 2]. Повышение концентрации провоспалительных факторов увеличивает активность макрофагов в атеросклеротической бляшке, что ведет к усилению атерогенеза и повреждению покрышки бляшки, вследствие чего повышается риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) 1-го и 2-го типов [11, 12]. Немаловажное значение имеет сопутствующее состояние сердечной ткани, в частности, постинфарктный кардиосклероз, который развивается в участках гибели миокардиальных волокон в зоне некроза и представлен очагами более или менее крупных соединительнотканых участков. Таким образом, при SARS-CoV-2-опосредованном воспалении миокарда происходит нарушение процесса коллагеногенеза в зоне воспаления с развитием диффузного некротического миокардита, что приводит к коллагенолизу в зоне истонченного участка склероза и, как следствие, спонтанному разрыву стенки сердца.

Представлен клинический случай развития течения тяжелой вирусной ковидной пневмонии и спонтанного разрыва в истонченной части хронической аневризмы, при инфаркте миокарда 2-го типа.

### Клинический случай

Больная К.М., 55 лет около 14:00 26.02.2024 г. была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение БУ «Республиканский кардиологический диспансер» с предварительным диагнозом ковид-ассоциированной пневмонии и острого коронарного синдрома. Из анамнеза заболевания известно о повышении температуры тела до 38,2 °С и сухом кашле с 20.02.2024 г. За медицинской помощью не обращалась. На догоспитальном этапе самостоятельно принимала левофлоксацин 500 мг 2 раза в день, парацетамол 500 мг 2–3 раза в день, гагоцел 12 мг. Ухудшение самочувствия отмечает с 11 ч 26.02.2024 г., когда появились жалобы на нехватку воздуха, резкая боль под левой лопаткой, учащенное сердцебиение, АД повышено до 160/100 мм рт. ст. Приняла нестероидные противовоспалительные и гипотензивные препараты — без эффекта. Из хронических сопутствующих заболеваний отмечает артериальную гипертензию (АГ) и постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2019 г.). Коронарная ангиография ранее не проводилась. Сахарный диабет и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отрицала. Со слов за медицинской помощью обращалась редко.

На ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС до 120 уд/мин, косовосходящий подъем сегмента ST до 1 мм в отведениях V1–V6. Рубцовые изменения в передне-боковой стенке левого желудочка.

Результаты физикального осмотра. Общее состояние тяжелое. Уровень сознания — ступор. ИМТ 23,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы цианотической окраски. Температура тела 37,8 °С. Зрачки: d = s = 4 мм. Органы дыхания: при пальпации грудной клетки болезненность не определялась. При аускультации дыхание жесткое, в нижних отделах легких выслушивались мелкопузырчатые хрипы, число дыхательных движений 29 в минуту, SaO<sub>2</sub> 65%. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений 115 в минуту. Пульс на *arteria radialis* определялся, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД 160/100 мм рт. ст. Оценка состояния по шкале NEWS2 (National Early Warning Score 2) составляла 11 баллов.

**Лабораторные и инструментальные методы исследования.** Высокочувствительный тест на тропонин I — 0,08 нг/мл.

**Общий анализ крови:** лейкоциты —  $12,2 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы — 81%, палочкоядерные нейтрофилы — 6%, скорость оседания эритроцитов — 39 мм/ч.

**Коагулограмма:** фибриноген — 12 г/л, международное нормализованное отношение — 3,17, АЧТВ — 41 с, Д-димер крови — 6,76 мг/л.

**Биохимический анализ крови:** билирубин общий — 16 мкмоль/л, билирубин прямой — 5 мкмоль/л, билирубин непрямой — 13 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 32 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 30 Ед/л, мочевины — 7 ммоль/л, креатинин — 90 мкмоль/л, С-реактивный белок — 56 мг/л.

PaO<sub>2</sub> — 30 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> — 72 мм рт. ст., HCO<sub>3</sub> — 48 ммоль/л, BE — 21,8 ммоль/л, SaO<sub>2</sub> — 65%, pH — 7,18, лактат в артериальной крови — 8 ммоль/л. Уровень сахара в крови — 5,4 ммоль/л. Электролиты: натрий — 94 ммоль/л, калий — 2,64 ммоль/л, хлор — 61 ммоль/л.

Компьютерная томография органов грудной полости: признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии с площадью поражения 72% и участками консолидации.

Диагноз COVID-19 выставлен при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР.

**ЭхоКГ:** дегенеративные изменения стенок аорты, створок митрального клапана. Нарушение локальной кинетики в передне-боковой стенке левого желудочка, стенка левого желудочка (ЛЖ) в зоне постинфарктного склероза истончена. В полости перикарда определяется жидкость до 100 мл. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, ФВ — 30%, среднее давление в легочной артерии — 57 мм рт. ст.

Шкала GRACE 1,0 (Global Registry of Acute Coronary Events) — 124 балла, внутригоспитальная летальность: более 8%, риск летального исхода — высокий.

Пациентка немедленно была осмотрена дежурным реаниматологом, переведена в отделение реанимации

и интенсивной терапии (ОРИТ). Незамедлительно иницирована неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) через рото-лицевую маску, однако в связи с ее неэффективностью, сохраняющимися явлениями дыхательной недостаточности (ДН), острого респираторного дистресс-синдрома, было принято решение об инициации инвазивной аппаратной ИВЛ с параметрами  $\text{FiO}_2$  100% РЕЕР 10. mBar и SIMV 8 мл/кг. Начата коррекция водно-электролитных нарушений.

Заключения и рекомендации по тактике ведения профильных специалистов следующие. Кардиолог: ИБС. Инфаркт миокарда 2-го типа. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2019 г). Терапевт: вирусная интерстициальная пневмония. ДН 3-й степени. В связи с высоким риском развития суперинфекции была назначена антибактериальная терапия. Учитывая аллергическую реакцию в анамнезе на антибиотики пенициллинового ряда в виде крапивницы и самостоятельный прием препарата из группы фторхинолонов, был назначен ванкомицин.

Эндovasкулярный хирург: согласно клиническим рекомендациям необходимо проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Учитывая изменения на ЭКГ, повышение уровня тропонина, болевой синдром, тяжелую ДН, имеет место ишемия миокарда 2-го типа, в связи с чем проведение экстренной коронароангиографии не показано. Планируется коррекция гипоксемии, витальных функций, с последующим решением о проведении ЧКВ после стабилизации состояния пациентки.

Терапия включала ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель, введение нитратов внутривенно, гипотензивные средства, ИВЛ в режиме SIMV до 500 мл, ЧД 16 в мин., РЕЕР 10 mbar,  $\text{FiO}_2 = 100\%$  (см. таблицу).

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. В 15 ч наступили признаки остановки кровообращения. Были проведены полном объеме реанимационные мероприятия — без эффекта. В 15:30 констатирована биологическая смерть.

**Окончательный клинический диагноз.** Инфаркт миокарда 2-го типа с подъемом сегмента ST. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2019 г.). Конкурирующее заболевание: Вирусная интерстициальная пневмония. ДН 3-й степени.

### Результаты патологоанатомического исследования

При аутопсии в просвете верхних дыхательных путей скудное количество пенистых масс, слизистые оболочки умеренно полнокровные, отечные. Пальпаторно легкие плотноватой консистенции. На разрезах ткань легких серо-красная, повышенного кровенаполнения, с поверхности разрезов стекает большое количество пенистой жидкости. Из просвета ветвей легочной артерии стекает жидкая кровь. Бифуркационные и бронхопульмональные лимфатические узлы с обеих сторон не увеличены, не спаяны между собой, на разрезе однородные. При микроскопическом исследовании выявляется воспалительный экссудат в просвете альвеол, гиалиновые мембраны по контуру альвеол (рис. 1, см. 4-ю стр. обложки), интерстициальный отек. Межалвеолярные перегородки

неравномерно утолщены за счет полнокровных сосудов, очагового склероза с лимфоцитарной инфильтрацией.

При макроскопическом исследовании — сердце размерами  $12 \times 10 \times 7$  см, массой 360 г. В полости сердечной сорочки 100 мл излившейся крови. Миокард дряблый, на разрезах красно-коричневый, с серо-белесоватыми периваскулярными прожилками. Отмечается мелкосетчатый склероз в миокарде. В области верхушки сердца в зоне постинфарктного кардиосклероза отмечается сквозной дефект размером 1,5 см с неровными краями. Толщина миокарда правого желудочка сердца 0,4 см, левого — 1,9 см. Передне-боковая стенка ЛЖ истончена и выбухает наружу на участке, площадью 10 см<sup>2</sup>, эндокард и миокард в данной зоне частично замещен белесоватого цвета рубцовой тканью. В области верхушки сердца в зоне постинфарктного кардиосклероза отмечается сквозной дефект размерами 1,5 см с неровными краями, сквозь который из полости ЛЖ в полость перикарда выделяется кровь.

Правая коронарная артерия циркулярно сужена за счет атеросклеротических стабильных фиброзных бляшек на 40%; ствол левой коронарной артерии — на 60% за счет фиброзных атеросклеротических стабильных и атерокальцинозных бляшек, огибающая артерия — на 75% (сужена за счет стабильных фиброзных бляшек с гладкой поверхностью); передняя межжелудочковая артерия — на 80% за счет атерокальцинозной, фиброзной нестабильной и с атероматозом бляшек). Выявляется стенозирующий атеросклероз левой коронарной артерии, стадия атерокальциноза (61%). При микроскопическом исследовании отмечается интерстициальный отек ткани. Состояние кардиомиоцитов: мышечные волокна теряют поперечную исчерченность, фрагментация кардиомиоцитов, часть кардиомиоцитов гипертрофирована, отмечается внутриклеточный отек (рис. 2, а, см. 4-ю стр. обложки). Выявляется скопление крови между миоцитами (рис. 2, б, см. 4-ю стр. обложки).

### Перечень проведенных манипуляций в стационаре

#### List of Procedures Performed in the Hospital

Время Time	Название препарата, путь введения Medication name, route of administration	Наблюдение за пациентом Patient observation
14.00	Примерное время поступления пациентки в приемное отделение РКД Approximate time of patient's arrival at the emergency department	Температура тела 37,8 °С, тянущие боли в области сердца, АД 150/80 мм рт ст
14.00	Начало лечения Start of treatment  Ацетилсалициловая кислота, клопидогрель Acetylsalicylic acid, Clopidogrel  Введение нитратов внутривенно Intravenous administration of nitrates  Лозартан 50 мг 1 раз в сутки Losartan 50 mg once daily  Ванкомицин 500 мг внутривенно Vancomycin 500 mg intravenously	Body tempera- ture 37.8 °C, drawing pain in the chest area, blood pressure 150/80 mmHg

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 тяжелого течения. Коморбидное сочетанное заболевание: Ишемическая болезнь сердца — хроническая аневризма левого желудочка  $S = 10 \text{ см}^2$  в передне-боковой стенке левого желудочка (перенесенный острый инфаркт миокарда в 2019 г.), фракция выброса левого желудочка 30%; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Осложнения основного заболевания. Вирусная интерстициальная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких. Инфаркт миокарда 2-го типа в области рубца передне-боковой стенки левого желудочка (при окраске по Ли миокарда — фуксинофильная окраска кардиомиоцитов). Разрыв стенки левого желудочка в области рубца с формированием гемоперикарда (100 мл).

Сопутствующие заболевания. Гипертензивная болезнь 3-й степени с преимущественным поражением сердца: эксцентрическая гипертрофия миокарда (толщина стенки левого желудочка — 1,9 см, периметр левого атриовентрикулярного отверстия — 9,4 см).

## Заключение

В основе патогенеза поражения легких после проникновения вируса в клетку и развития иммуноопосредованной атаки цитотоксическими лимфоцитами лежат значительные изменения структуры и свойств альвеолярной стенки. Отмечается просачивание богатой альбуминами жидкости из кровеносных сосудов в просвет альвеол. В процессе дыхания происходит преципитация белков на стенке альвеол, которые впоследствии формируют гиалиновые мембраны [10]. Под влиянием гипоксии активируется система перекисного окисления липидов, что приводит к образованию избытка гидроперекисей, свободных радикалов. Это способствует повреждению клеточных мембран, снижению активности ферментов, расположенных в саркоплазматическом ретикулуме, разрыву мембран органелл, повышению проницаемости лизосомных мембран и выходу лизосомальных протеолитических ферментов.

Данный случай демонстрирует спонтанный разрыв в истонченной части хронической аневризмы при инфаркте миокарда 2-го типа (на фоне метаболических нарушений). При проведении гистологического исследования среди рубцовой ткани левого желудочка обнаруживались кардиомиоциты с признаками ишемической дистрофии и фрагментацией, что свидетельствовало о нарушениях сократительной деятельности миокарда.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чашин М.Г., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2806. [Chashchin M.G., Gorshkov A.Y., Drapkina O.M. Acute coronary syndrome in

- patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russian). [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-koronarnyy-sindrom-u-patsientov-s-covid-19>
2. Гущина О.И., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-CoV-2: течение и прогноз. *Атеросклероз*. 2021;17(3):97–105. [Gushchina O.I., Lozhkina N.G. Cardiovascular diseases in combination with SARS-CoV-2 viral infection: course and forecast. *Atherosclerosis*. 2021;17(3):97–105. (In Russian)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105
3. Barth R.F., Xu X., Buja L.M. A call to action: the need for autopsies to determine the full extent of organ involvement associated with COVID-19. *Chest*. 2020;158(1):43–44. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.060
4. Воробьева О.В., Романова Л.П. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 с развитием острого инфаркта миокарда, миомаляции и гемоперикарда. *Профилактическая медицина*. 2022;25(6):75–79. [Vorobeva O.V., Romanova L.P. Clinical case of SARS-CoV-2 infection with the development of acute myocardial infarction, myomalacia and hemopericardium. *Profylakticheskaya Meditsina*. 2022;25(6):7579. (In Russian)]. DOI: 10.17116/PROFMED20222506175
5. Воробьева О.В., Романова Л.П. Ишемический инсульт головного мозга и острая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом после инфицирования SARS-CoV-2. *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):61–65. [Vorobeva O.V., Romanova L.P. Ischemic cerebral stroke and acute heart failure after re-infection with SARS-CoV-2 against the background of diabetes mellitus. *Profylakticheskaya Meditsina*. 2022;25(2):61–65. (In Russian)]. DOI: 10.17116/PROFMED20222502161
6. Илов Н.Н., Аджян М.С., Имамудинов А.Ф. и др. Повреждение сердца при COVID-19: существует ли единая нозологическая форма? *Креативная кардиология*. 2021;15(2):157–166. [Ilov N.N., Adzhyan M.S., Imamutdinov A.F. et al. Heart damage in COVID-19: is there a single nosological form? *Creative cardiology*. 2021;15(2):157–166 (In Russian)]. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-157-166
7. Соколова Н.Ю., Савельева Е.А., Попов Д.А. и др. Эпидемиологические и патогенетические механизмы фибрилляции предсердий в зависимости от влияния сопутствующей патологии, аортокоронарного шунтирования и перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Креативная кардиология*. 2022;16(3):302–12. [Sokolova N.Yu., Savelyeva E.A., Popov D.A. et al. Epidemiological and pathogenetic mechanisms of atrial fibrillation depending on the influence of concomitant pathology, coronary artery bypass grafting and a new coronavirus infection. *Creative cardiology*. 2022;16(3):302–12. (In Russian)]. DOI:10.24022/1997-3187-2022-16-3-302-312
8. Серебренников И.И., Копылов Ф.Ю., Комаров Р.Н. и др. Острый коронарный синдром: новые реалии в эпоху пандемии COVID-19. *Креативная кардиология*. 2022;16(2):163–78. [Serebrennikov I.I., Kopylov F.Yu., Komarov R.N. et al. Acute coronary syndrome: new realities in the era of the COVID-19 pandemic. *Creative cardiology*. 2022;16(2):163–78. (In Russian)]. DOI: 10.24022/1997-3187-2022-16-2-163-178
9. Тумаренко А.В., Скворцов В.В., Исмаилов И.Я. и др. Миокардиодистрофия (дистрофия миокарда). *Медицинская сестра*. 2015;7. [Tumarenko A.V., Skvortsov V.V., Ismailov I.Ya. et al. Myocardial dystrophy (myocardial dystrophy). *Nurse*. 2015;7. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/miocardiodystrofiya-distrofiya-miokarda> (Accessed 21.08.2022). (In Russian)].
10. Atri D., Siddiqi H.K., Lang J.P. et al. COVID-19 for the Cardiologist. Basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl. Sci*. 2020;5(5):518–536. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.04.002
11. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J. Am. Med. Assoc*. 2020; 323:1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
12. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol*. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5

**Информация об авторах:**

*Ольга Васильевна Альпидовская* — канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», <http://orcid.org/0009-0004-0232-3193>

*Гималдинова Наталья Евгеньевна* — канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», <http://orcid.org/0000-0003-2475-3392>

*Романова Любовь Петровна* — канд. биол. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», <http://orcid.org/0000-0003-0556-8490>

**Information about the authors**

*Olga V. Alpidovskaya* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine of the I.N. Ulyanov Chuvash State University, <http://orcid.org/0009-0004-0232-3193>

*Natalia E. Himaldinova* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine of the I.N. Ulyanov Chuvash State University, <http://orcid.org/0000-0003-2475-3392>

*Lyubov P. Romanova* — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatology and Venereology with the hygiene course of the I.N. Ulyanov Chuvash State University, <http://orcid.org/0000-0003-0556-8490>

# История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Симоненко В.Б.<sup>1</sup>, Крайнюков П.Е.<sup>2,3</sup>, Абашин В.Г.<sup>2</sup>, Дулин П.А.<sup>1</sup>

## ВОЕННЫЕ ВРАЧИ И СЕСТРЫ МИЛОСЕРДИЯ, ПОХОРОНЕННЫЕ НА КЛАДБИЩЕ СЕНТ-ЖЕНЕВЬЕВ-ДЕ-БУА

<sup>1</sup>ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

*В статье представлены биографические данные военных врачей и сестер милосердия первой волны эмиграции (после Гражданской войны), умерших во Франции и похороненных на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа под Парижем.*

**Ключевые слова:** Гражданская война; русская эмиграция; кладбище Сент-Женевьев-де-Буа; Русский дом.

**Для цитирования:** Симоненко В.Б., Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Дулин П.А. Военные врачи и сестры милосердия, похороненные на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):777–784.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-777-784>

**Для корреспонденции:** Абашин Виктор Григорьевич — [avg-56@list.ru](mailto:avg-56@list.ru)

**Vladimir B. Simonenko<sup>1</sup>, Pavel E. Kraynyukov<sup>2,3</sup>, Victor G. Abashin<sup>2</sup>, Pyotr A. Dulin<sup>1</sup>**

### MILITARY DOCTORS AND NURSES OF MERCY BURIED IN THE CEMETERY OF SAINT-GENEVIEVE-DES-BOIS

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central military clinical hospital named after P. V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

*The article presents biographical information about military doctors and nurses of the first wave of emigration (after the Civil War), who died in France and were buried at the cemetery of Saint-Genevieve-des-Bois near Paris.*

**Key words:** Civil War; russian emigration; Saint-Genevieve-des-Bois cemetery; Russian House.

**For citation:** Simonenko V.B., Kraynyukov P.E., Abashin V.G., Dulin P.A. Military doctors and nurses buried in the cemetery of Sainte-Genevieve-des-Bois. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):777–784.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-777-784>

**For correspondence:** Victor G. Abashin — e-mail: [avg-56@list.ru](mailto:avg-56@list.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 13.02.2024

Accepted 21.05.2024

...Влажные плиты травой порастают.  
Русские буквы. Французский погост...  
«Кладбище под Парижем», Р. Рождественский

Кладбище Сент-Женевьев-де-Буа (Cimetière communal de Sainte-Geneviève-des-Bois) находится по адресу улица Лео-Лагранж (rue Léo Lagrange) во французском городе Сент-Женевьев-де-Буа Парижского региона.

В первые годы у русских эмигрантов в Париже не было отдельного православного кладбища. Их хоронили на городских некрополях: кладбище Пасси — в центре города; кладбище Монмартр (Cimetière du Nord) — на севере; кладбище Монпарнас — на юге; кладбище Пер-Лашез (Cimetière de l'Est) — на востоке.

Кладбище Сент-Женевьев-де-Буа является преимущественно православным, хотя там захоронены и пред-

ставители других конфессий. В апреле 1938 г. на кладбище была заложена православная церковь Успения Божьей Матери по проекту Альберта Александровича Бенуа (11.06.1888, Санкт-Петербург—13.08.1960, Париж) в стиле псковской архитектурной школы XV–XVI вв. Она была достроена через полтора месяца после начала Второй мировой войны и освящена 14.10.1939 г.

Своим возникновением и существованием кладбище было обязано основанному в апреле 1927 г. княгиней Верой Кирилловной Мещерской (ур. Струве; 22.01.1876—17.12.1949; фрейлина двора с 02.04.1895) Русскому старческому дому — Русскому дому.



*Храм Успения Богородицы на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа, архитектор А. Бенуа*

*The Church of the Assumption of the Virgin Mary at the Saint-Genevieve-des-Bois cemetery, architect A. Benois.*

Вера Кирилловна после революций 1917 г. эмигрировала во Францию, где в Париже, вместе с сестрой Еленой Орловой (ур. Струве), открыла пансион для благородных девиц. При финансовой поддержке одной из своих воспитанниц, богатой американки мисс Доротеи Пэдджет (*Dorothy Wyndham Paget*; 21.02.1905 — 09.02.1960), она выкупила вблизи Парижа (в тридцати километрах) участок земли и пустовавшее имение *château de la Cossonnerie* (замок Ла Коссонери). Это был просторный трехэтажный дом с флигелями, службами и большим парком, где 02.04.1927 г. Вера Кирилловна открыла дом для престарелых эмигрантов.

С 1927 г. на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа начали хоронить пансионеров Русского дома, а затем и русских эмигрантов. К 1939 г. существовало около 50 могил. К 1952 г. их число приближалось к 2 000. В настоящее время в 5 220 могилах похоронено около 15 000 русских.

Среди эмигрантов, похороненных на французской земле на «Русском» кладбище, значатся многие известные фамилии военных, представителей духовенства, писателей, художников, артистов первой (послереволюционной) волны эмиграции и уехавших из России после Гражданской войны. Среди захороненных есть и военные врачи, сестры милосердия, представители РОКК. В большинстве случаев их фамилии малоизвестны.

### Военные врачи

**Аристов Василий Флегонтович**  
(18.02.1859–27.11.1935, Париж)



«Умер в возрасте 76 лет. Похоронен на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. «Возрождение». Париж, 1935, 29 ноября, № 3831; «Морской журнал». Прага, 1936, № 4...» [1].

Аристов В.Ф. — выпускник естественного факультета Санкт-Петербургского университета. Выпускник Императорской военно-медицинской академии

(ИВМА). Звание лекаря получил в 1886 г. В службе с 1886 г. Врач 95-го Красноярского полка. Доктор медицины (1889). Действительный статский советник.

Прозектор Севастопольского военно-морского госпиталя (с 18.07.1914 г.). В 10.1917 г. назначен членом Санитарного совета флота от Севастопольского военно-морского госпиталя и Николаевского союза морских врачей. С 09.1918 г. начальник санитарной части Черноморского флота. Эвакуирован с флотом в Бизерту в январе 1922 г. на линейном корабле «Генерал Алексеев». К 25.03.1921 г. прибыл с русской эскадрой в Бизерту. В эмиграции во Франции [2, 3].

Награды: серебряная медаль «В память царствования Императора Александра III» (1896); ордена Св. Анны 3 ст. (1899); Св. Станислава 2 ст. (1909); светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); орден Св. Владимира 4 ст. (1915); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915), орден Почетного легиона (*Ordre national de la Légion d'honneur*) (1893) [4].

**Бакунин Алексей Ильич**  
(1874–10.01.1945, Париж)



Звание лекаря получил в 1902 г. «До революции работал в Тверском уезде в земстве врачом вместе с супругой Э.Н. Бакуниной. В 1905 г. приехал в Москву и работал вместе с женой в частной клинике. В 1914 г. — главный врач военного госпиталя [Госпиталь при Иверской Общине Красного Креста имени Московского городского кредитного общества]» [1].

В марте 1926 г. эмигрировал с семьей в Италию (Кави ди Лаванья). С октября 1926 г. — в Париже (Франция), практиковал в лечебнице для приходящих больных при Сергиевском подворье. Весной 1927 г. уехал в королевство сербов, хорватов и словенцев; практиковал в провинции (Нови Пазар), в больнице Российского общества Красного креста в Белграде (1927–1928), затем работал врачом в провинции. В 1937 г. уехал в Париж. Помогал жене Эмили Николаевне в работе Русского старческого дома в Сент-Женевьев-де-Буа.

Алексей Ильич умер в 1945 г. «Похоронен на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж, 1960, 13 сент., № 1577» [1].

**Берзин Роберт Юрьевич (Юльевич),**  
1887 — до 05.02.1950, Париж.

«Доктор медицины. Врач-хирург Русского Красного Креста. До 1949 г. работал в Софии. Похоронен на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Новое русское слово”. Нью-Йорк, 1950, 5 февр., №13799; 1 апр., №13854» [1].

Данных на 1916 г. нет [2].

Участник Гражданской войны. «Берзин Роберт Юрьевич (Юльевич), р. 1887. Титулярный советник, доктор медицины. В Донской армии. Эвакуирован в 1919–1920

из Новороссийска в Константинополь на корабле “Константин”. В Русской армии — старший ординатор госпиталя Российского Общества Красного Креста до эвакуации Крыма. Коллежский асессор (11 окт. 1920). В эмиграции во Франции» [3].

**Долгополов Николай Саввич (1879–24.06.1972, Франция)**



«Умер в 1972 г. в Русском доме. Похоронен на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”, Париж, 1972, 29 июля, №2901, 6 июля №2901, некролог» [1].

Звание лекаря получил в 1906 г. Выпускник Московского университета. Вольноопределяющийся, г. Екатеринодар. Врач-педиатр. Доктор медицины. В 1914 г. основал завод по выпуску противогазов [2].

Участник Гражданской войны. «Долгополов Николай Саввич, р. 1879. Врач, доктор медицины. Представитель Временного правительства в Кубанской обл. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского (“Ледяного”) похода. В Вооруженных Силах Юга России; с фев. 1920 министр здравоохранения и призрения Южно-Русского правительства. В эмиграции во Франции. Кавалер Орд. Почетного легиона. Ум. 1972.» [3].

В эмиграции во Франции. В 1949 г. основал Русский дом для престарелых в Кормей-ан-Паризи<sup>1</sup>.

**Дорошевский Николай Митрофанович (23.12.1890–09.09.1986)**

«Доктор. Похоронен на кладбище Сент-Женевьев-да-Буа. 18 окт. 1986 г. отмечался 40-й день кончины. “Русская мысль”. Париж, 1986, 10 окт., №3462» [1].

В РМС на 1916 г. — данных нет [2].

Участник Гражданской войны. «Лекарь, врач морского ведомства. Во ВСЮР и Русской Армии в Черноморском флоте до эвакуации Крыма; 2 окт. 1920 переведен с крейсера “Алмаз” судовым врачом на канонерскую лодку “Терец”. На 25 мар. 1921 в составе русской эскадры в Бизерте; окт. — нояб. 1921 врач 3-го отряда судов. В эмиграции в Тунисе (в Гафуре, затем в г. Тунис), потом во Франции» [3].

**Жаворонков Александр Порфирьевич (21.08.1888–7.09.1971)**

«Доктор. Похоронен на кладбище в Сент-Женевьев-де-Буа, 16 окт. 1971 г. отмечался 40-й день кончины. “Русская мысль”. Париж, 1971, 7 окт., №2863» [2].

Звание лекаря получил в 1913 г. На 1916 г. — земский врач, с. Верходворье, Орловский уезд, Вятская губ. [2].

Участник Гражданской войны. «Жаворонков Александр Порфирьевич, р. 21 авг. 1888. Титулярный советник. В Северо-Западной армии (зачислен с 17 сен. 1919), в дек. 1919 полковой врач 16-го пехотного Велико-Островского полка. В эмиграции во Франции. Ум. 7 сен. 1971» [3].

**Ордовский-Танаевский Иван Александрович (19.04.1868, С.-Петербург — 25.04.1951, Суази-сюр-Сен. Похоронен на кладбище в Сент-Женевьев-де-Буа)**

Звание лекаря получил в 1894 г. В службе с 1894 г. Участник Русско-японской войны обороны Порт-Артура. Главный доктор и санитарный инспектор порта Императора Александра III и крепостной врач Либавской крепости (с 10.12.1912 г.). Главный доктор Временного морского госпиталя в Гельсингфорсе (1915–1917). Главный врач госпитального судна «Ариадна» (1916). Врач Петроградского морского госпиталя (1917–1918). Действительный статский советник (1915) [2, 4].

В Гражданскую войну в Белом Черноморском флоте. В 11.1919 г. утвержден старшим ординатором Севастопольского морского госпиталя. В эмиграции во Франции. Служил в различных медицинских учреждениях Франции, последнее место — заведующий психиатрической клиникой [3].

Награды: орден Св. Станислава 2-й степени с мечами (1905); серебряная медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 г.» (1906); ордена Св. Владимира 4-й степени с мечами (1907), Св. Анны 2-й степени (1913), светло-бронзовая медаль «В память 300-летия царствования дома Романовых» (1913); наградной знак для защитников крепости Порт-Артур (1914); светло-бронзовая медаль «В память 200-летия морского сражения при Гангуте» (1915), орден Св. Владимира 3-й степени (1915) [4].

**Полетаев Николай Николаевич (1890 — 7 апр. 1971, Париж)**

«Полетаев Николай Николаевич (1890 — 7 апр. 1971, Париж) Полковой врач Корниловского ударного полка. Бывший сотрудник Главного управления Красного Креста (старая организация) и Комитета помощи больным и туберкулезным. Похоронен 10 апр. 1971 г. на кладбище в Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж. 1971. 15 апр., №2838; 13 мая, № 2842» [1].

В РМС на 1916 г. данных нет [2]. Участник Гражданской войны. Врач Главного управления Красного Креста. Во ВСЮР и Русской армии. Врач 2-го Корниловского полка до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 г. был в составе госпиталя 1-го армейского корпуса в Болгарии. В эмиграции во Франции [3]. По свидетельству современников и однополчан, «доктор Полетаев... оставался со своими корниловцами как полковой врач 2-го их полка» [5].

**Преображенский Михаил Яковлевич (05.09.1861–25.08.1936)**

«В эмиграции во Франции... С 1921 г. — в Париже, зав. библиотекой Пастеровского института. Умер 27 авгу-

<sup>1</sup> «Русский дом» для престарелых в Кормей-ан-Паризи — «Старческий дом в Кормей-ан-Паризи» (около 18 км северо-западнее Парижа, церковь Николая Чудотворца при «Доме престарелых Земгора»).

ста 1936 г. Похоронен на кладбище в Сент-Женевьев-де-Буа. «Русская мысль». Париж, 1971, 15 апр., № 2838». [1]

Звание лекаря получил в 1885 г. Выпускник Московского университета. Стажировался в ВМА. Ученик А.П. Доброславина. В 1897 г. работал в Пастеровском институте. Ученик Пьера Ру, ближайшего соратника Луи Пастера. Автор труда «Физические базы антипаразитарного лечения ранений. Проводил научные исследования физических свойств перевязочных материалов. Доктор медицины. Действительный статский советник. Врач лейб-гвардии Преображенского полка. Участник Первой мировой войны. Главный врач лазарета 1-й гвардейской пехотной дивизии. Корпусной врач [2]. Участник Гражданской войны [2].

**Родичев Гавриил Дмитриевич**  
(10.01.1889–21.04.1930)

В РМС на 1916 г. данных нет [2]. Учился в Московском университете. Выпущен зауряд-врачом. Участник Первой мировой войны. Участник Гражданской войны. В Добровольческой армии с 1917 г. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода в штабе генерала Маркова. Из-за отсутствия медицинского оборудования служил добровольцем. Ефрейтор. Ординарец генерала Маркова и полковника Тимановского [3].

До 1918 г. в околотке 1-го Офицерского (Марковско-го) полка, в команде конных ординарцев 1-й бригады 1-й пехотной (Марковской) дивизии. Подпоручик. В Галлиполи в составе штаба корпуса вместе с женой, сестрой милосердия Родичевой Александрой Павловной [6].

В эмиграции с 1921 г. в Болгарии (Тырново), с 1922 г. в Чехословакии. Закончил медицинское образование в Чехословакии. С 1927 г. во французских африканских колониях во Французском Конго. В Африке скончалась его жена. Ее тело он перевез во Францию, чтобы похоронить ближе к России. Вернулся во Францию. Умер 21.04.1930 г. в Париже: «Сам был похоронен в ее могиле. «Часовой». Париж. 1930, №34» [1].

«Родичева Александра Павловна (ур. Рейнбот), р. в Санкт-Петербурге. Дочь присяжного поверенного. Сестра милосердия. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма. Галлиполиец. В эмиграции в Чехословакии, окончила Пражский университет. Ум. 30 июня 1927 в Сенегале» [1].

**Страхович Иоахим (Иоаким) Владимирович**  
(26.02.1868–18.11.1936, Париж)

«В эмиграции во Франции. Умер 18 ноября 1936 г. В Париже» [1, 3].

Звание лекаря получил в 1894 г. Выпускник ИВМА. В службе с 1894 г. Участник Русско-японской войны. Доктор медицины. Статский советник (1911). Старший ординатор Кронштадтского морского госпиталя. Врач-психиатр. Старший врач 1-го Балтийского флотского экипажа (с 30.06.1914 г.). Флагманский врач штаба начальника дивизиона сторожевых судов Балтийского моря (с 10.03.1916 г.) [4]. Награды: «Знак Красного Креста» высочайше утвержденный (1899); орден Св. Станислава

2-й степени (1904); серебряная медаль Красного Креста «В память Русско-японской войны 1904–1905 г.» (1906); ордена Св. Владимира 4-й степени (1907); Св. Анны 2-й степени (1913) [4].

**Шимкевич Георгий Владимирович**  
(19.11.1891–07.04.1950)



В РМС на 1916 г. данных нет [2]. Учился в гимназии Карла Мая в 1904–1911 гг. Учился в ИВМА.

Участник Первой мировой войны. В 1915 г. — врач 8-го пехотного Семеновского полка в Северо-Западной армии. Участник Гражданской войны. После поражения Белого движения эмигрировал в Финляндию [3].

«Шимкевич Георгий Владимирович, р. 19 нояб. 1891. Лекарь. Доктор медицины. В Северо-Западной армии; в дек. 1919 полковой врач 8-го пехотного Семеновского полка. В эмиграции во Франции. Ум. 7 апр. 1950» [3].

«В середине 1920-х завербовался во французский департамент здравоохранения и уехал во французскую Западную Африку *Cote D Ivoire*, в одно из самых глухих и тяжелых по климату мест, охваченное непрерывными войнами. За свою службу был удостоен наград. В Африке работал врачом до 1949 года»<sup>2</sup>.

Похоронен на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа: «ШИМКЕВИЧ Георгий Владимирович доктор медицины, 19.11.1891–7.04.1950».

**Сестры милосердия**

**Графиня Бобринская Ольга Георгиевна**  
(05.02.1888–04.04.1972; Париж, Франция)



«Работала в кафедральном соборе Св. Александра Невского (продавала свечи и просфоры и молилась за свою далекую родину). Умерла после тяжелой операции. Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. «Русская мысль». Париж, 1972, 13 апр., № 2890. Автор некролога П.К.» [1].

Фрейлина императрицы Марии Федоровны. Участник Первой мировой войны. Сестра милосердия Общины сестер милосердия им. генерал-адъютанта М.П. фон Кауфмана. В период Первой мировой войны была в составе 6-го госпиталя Общины Красного Креста «Собственный Государыни Императрицы Марии Феодоровны № 2» (г. Львов, г. Киев).

<sup>2</sup> Валиев М.Т. Биографическая страничка Георгия Владимировича Шимкевича. URL: [http://www.kmay.ru/sample\\_pers.phtml?n=3446](http://www.kmay.ru/sample_pers.phtml?n=3446)

«Меня перевели в Кауфманский, собственный Государыни Императрицы Марии Федоровны госпиталь № 2, стоящий во Львове. Помещался он в громадном прекрасном здании какого-то учебного заведения и был тоже прекрасно оборудован. Принимали в него только самых тяжелых. Старшим врачом был Вл. Ник. Томашевский<sup>3</sup> — прекрасный хирург, любящий свое дело, но с ужасно деспотическим характером. Все другие врачи оказались очень хорошие и серьезные. Сестер было двадцать одна. Старшая сестра — графиня Бобринская [Ольга Георгиевна], фрейлина Государыни Марии Федоровны»<sup>4</sup>.

Сестра милосердия «Госпиталя имени Его Императорского Высочества Наследника Цесаревича и Великого Князя Алексея Николаевича» в Зимнем дворце. Участница Гражданской войны [3].

#### **Гайдукова Анастасия [Васса, Ася] Яковлевна (1901–23(25).08.1969, Париж)**



**«Леля и Ася Гайдуковы». Ася Гайдукова награждена «знаком отличия Первого Кубанского похода»**

«Похоронена на галлиполийском участке кладбища Сент-Женевьев-де-Буа. 05.10.1969 г. отмечался 40-й день кончины. “Русская мысль”. Париж. 1969, 4 сент., № 2754; 2 окт., № 2758; 9 окт., № 2759» [1].

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии. Сестра милосердия в Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. Во ВСЮР и Русской Армии в Корниловской дивизии до эвакуации Крыма. В 1920 г. в составе 1-й роты Корниловского полка в Галлиполи (4-й батальон, нестроевая рота, медицинский персонал). В эмиграции во Франции. [3, 5, 6].

«...Сестра Ася была ранена в полку четыре раза и за подвиги была представлена к Георгиевской медали. В эмиграции она продолжала быть сестрой в Болгарии и во Франции, потом на старости лет жила в старческом доме, где скончалась и была похоронена на кладбище Св. Женевьевы за Парижем, на Галлиполийском участке» [5].

#### **Долгошеева Ираида Сергеевна (1902–08.05.1991, Париж)**

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии [3].

«Сестра милосердия. Участница Бредовского похода. Умерла в возрасте 90 лет в Сент-Женевьев-де-Буа. Похоронена 15 мая 1991 г. на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа». “Русская мысль”. Париж, 1991, 17 мая, № 3879 [1].

<sup>3</sup> Владимир Николаевич Томашевский (1873 г. р., доктор медицины, выпуск 1898 г., хирург, коллежский советник, ассистент больницы баронета Виллие).

<sup>4</sup> Варнек Т.А. Воспоминания сестры милосердия (1912–1922). URL: [www.dk1868.ru/history/varnek/varnek1.htm](http://www.dk1868.ru/history/varnek/varnek1.htm)

#### **Романова-Заханевич Татьяна Васильевна (1900–16.08.1985, Франция)**

«Заханевич Татьяна Васильевна (1900–16 авг.1985, Франция). Кавалер Георгиевской медали. Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж, 1985, 30 авг., № 3584» [1].

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии в Корниловском полку. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. В эмиграции во Франции [3]. Т.В. Романова-Заханевич была несколько раз ранена и контужена [5].

#### **Крживоблоцкая (урожд. Катано) Муза Дмитриевна (1901–22.02.1969, Париж)**

«Крживоблоцкая (урожд. Катано) Муза Дмитриевна (1901–22 февр. 1969, Париж). Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж, 1969, 27 февр., № 2727» [1].

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии. Сестра милосердия госпиталя № 4 Российского Общества Красного Креста в Галлиполи [6]. Возможно, упоминается как: «Катано Луиза. Во ВСЮР и Русской Армии; сестра милосердия в Марковской дивизии до эвакуации Крыма. На 18 дек. 1920 в составе Марковского полка в Галлиполи» [3].

#### **Кондратьева Агриппина Фоминична (10.06.1866–11.08.1938, Париж)**

«Кондратьева Агриппина Фоминична, р. 10 июня 1866. Сестра милосердия Крестовоздвиженской общины в Петрограде. В эмиграции во Франции. Ум. 11 авг. 1938 в Сент-Женевьев-де-Буа (Франция)» [3].

В период Первой мировой войны — старшая сестра милосердия 1-го Крестовоздвиженского госпиталя Общины сестер милосердия Красного Креста.

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии. «Сестра милосердия Российского общества Красного Креста (старого). Умерла в Русском доме в Сент-Женевьев-де-Буа. Похоронена на местном кладбище. “Последние новости”. Париж, 1938, 13 авг., № 6348» [1].

#### **Краснова (ур. Томкович) Анна Ивановна (1895–27.05.1982, Шель, Франция)**

«Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа 1 июня 1982 г. “Русская мысль”. Париж, 1982, 3 июня, № 3415» [1].

Участник Гражданской войны. Сестра милосердия. В Добровольческой армии. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма. В 1920 г. — в составе Технического полка в Галлиполи [5]. В эмиграции во Франции. Умерла 27 мая 1982 в Шеле (Франция).

#### **Левитова (ур. Васильева) Варвара Сергеевна (1900–18.09.1988)**

«...Ум. 18 сент. 1988 в Париже... Похоронена 22 сент. 1988 г. на кладбище Сент-Женевьев де Буа. “Русская мысль”. Париж, 1988, 23 сент., № 3743. Автор



*Участники 1-го Кубанского генерала Корнилова похода: сестра В.С. Левитова [слева], сестра Таня Кунделекова и офицеры их роты*

*Participants of the 1st Kuban General Kornilov's campaign: Sister V.S. Levitova [on the left], Sister Tanya Kundelekova, and officers of their company.*

некролога К.М. Перепеловский» [1]. Похоронена на Галлиполийском участке.

Участник Гражданской войны. Студентка Ростовского медицинского института. Сестра милосердия. В Добровольческой армии в отряде полковника Симановского и Корниловском ударном полку. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода. Вдова командира 2-го конного полка полковника М.Н. Левитова. Участвовала во 2-м Кубанском походе. Во ВСЮР и Русской Армии в Корниловской дивизии до эвакуации Крыма. На 1920 г. — в штабе 2-го батальона Корниловского полка в Галлиполи [3].

«...Варя Васильева-Левитова, тоже медичка, была три раза ранена, 2-й роты, участвовала вместе с Таней [Таня Кунделекова] в первых боях атамана Каледина у г. Ростова...» [5].

***Мальцова Елизавета Александровна (урожденная Немирович-Данченко, в первом браке Алексеева; 13.12.1893, Кавказ — 13.07.1945, Париж)***

«...Из Крыма эвакуировалась в Югославию, затем жила в Париже, работала сестрой милосердия. Похоронена на кладбище Сен-Женевьев де Буа... “Часовой”. Париж — Брюссель, 1950, № 301. Автор некролога Г.А. Лукашевич» [1].

Дочь полковника А. Немировича-Данченко. Окончила СПб Мариинский институт. Поступила в Кауфманскую общину сестер милосердия Красного Креста. Во время Первой мировой войны — сестра милосердия «Госпиталю имени Его Императорского Высочества Наследника Цесаревича и Великого Князя Алексея Николаевича» в Зимнем дворце.

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского («Ледяного») похода в армейском лазарете. Во ВСЮР и Русской Армии заведующая санитарным поездом до эвакуации Крыма. Была награждена Георгиевскими медалями 3-й и 4-й степеней.

«...В эмиграции в Югославии, затем во Франции. Ум. 13 июля 1945 в Париже» [3].

***Баронесса Дистерло (урожд. Пестржецкая) Ольга Дмитриевна (18.03.1897–16.01.1990, Франция)***

«...Умерла в возрасте 93 лет. Похоронена 19 янв. 1990 г. на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж, 1990, 19 янв., №3811» [1].

Участница Гражданской войны. Сестра милосердия. В Вооруженных Силах Юга России в составе госпиталя Белого Креста Сводно-гвардейской пехотной дивизии. Участник Бредовского похода. Эвакуирована в Зеленик (Югославия). В эмиграции во Франции, в замке барона Дистерло. Умерла 16.01.1990 г.» [3].

***Полетаева (ур. Турчанинова) Милица Георгиевна [Григорьевна] (10.05.1890–21.08.1933)***

«...Тело умершей прибыло из Африки в Париж. 27 янв. 1935 г. состоялись отпевание в церкви Русского дома в Сент-Женевьев-де-Буа и похороны. На памятнике на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа написано: Турчанинова-Полетаева. “Возрождение”. Париж, 1933, 25 авг., №3006» [1].

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии и ВСЮР. Сестра милосердия во 2-м Корниловском полку. В эмиграции во Франции. Умерла 21.08.1933 г. в Тахуа (Французская Экваториальная Африка) [3].

***Романова (Романова-Стрельникова) Александра Вадимовна (5.05.1879–18.11.1961)***

«...Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Вестник”. Париж, 1962, 1 янв., № 98. Автор некролога капитан Игнатъев... Умерла 18 ноября 1961 г. в Париже» [1].

Участница Русско-японской и Первой Балканской войн. Старшая сестра милосердия Петроградской Общины Св. Георгия. В период Первой мировой войны — старшая сестра милосердия 2-го госпиталя общины. С группой сестер милосердия была направлена в Австро-Венгрию для осмотра русских военнопленных. С 16.10.1916 г. — старшая сестра в составе особой бригады Русского экспедиционного корпуса во Франции. Направлена на Салоникский фронт во главе отряда русских сестер милосердия. Работала в районе Реймс-Мурмелон (департамент Марна). Награждена французским Военным крестом<sup>5</sup>.

Участница Гражданской войны. В Добровольческой армии и ВСЮР, старшая сестра госпиталя в Екатеринодаре.

В эмиграции во Франции. С 1921 г. работала при РОКК в Париже. Во время эмиграции оказывала помощь русским эмигрантам, больным, нуждающимся и старикам. В 1954 г. избрана почетным председателем РОКК (старая организация). По линии Красного Креста уча-

<sup>5</sup> «Croix de guerre 1914–1918» — французская военная награда, присуждаемая военнослужащим за исключительные подвиги во время Первой мировой войны.

ствовала в создании: бесплатной амбулатории, где принимали русские врачи; дома для престарелых в г. Шеле, около Парижа, и при нем — небольшой больницы; санатория для туберкулезных больных в горах департамента Верхней Луары; дома для престарелых в Ницце; общежития для работающих и бывших русских сестер Красного Креста в особняке в Париже<sup>6</sup>.

**Ситникова-Крылова Серафима Александровна (1898–15.12.1974, Франция)**

В Гражданскую войну в составе Корниловского полка [1]. В эмиграции во Франции. «Сестра Сима Ситникова-Крылова работает сестрой в Париже» [6].

«Крылова Серафима Александровна. Умерла 15.12.1974 г. Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж, 1975, 16 янв., № 3034» [1].

**Сокольникова (ур. Томилина) Полина Никитична (29.04.1894–29.09.1970)**

«...Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж, 1970, 8 окт., № 2811; 5 ноябр., № 2815» [1].

Участница Гражданской войны. Сестра милосердия. В Вооруженных силах Юга России. Эвакуирована 25 мар. 1920 из Новороссийска на корабле «Бюргермейстер Шредер». Летом 1920 на о. Лемнос. В эмиграции в Югославии. В 1922–1923 гг. — член Ново-Врбасского отдела Общества русских офицеров в Королевстве СХС [сербов, хорватов и словенцев], затем во Франции» [3].

**Княжна Урусова (в зам. Подчерткова) Варвара («Ара») Владимировна (20.02.1890. Москва — 09.03.1975, Париж)**



**Княжна Варвара Владимировна Урусова и щипц Дарлинг на террасе в Поречье. Автор: графиня В.Ф. Уварова. 1913 г. Princess Varvara Vladimirovna Urusova and her dog Darling on the terrace in Porechye. Author: Countess V.F. Uvarova. 1913.**

«Похоронена 13 марта 1975 г. на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Русская мысль”. Париж, 1975, 13 марта, № 3042» [1].

Участница Первой мировой войны. Сестра милосердия Общины Красного Креста им. генерал-адъютанта М.П. фон Кауфмана.

11.08.1914 г. направлена во 2-й госпиталь Общины Красного Креста им. Совета съездов бакинских нефтепромышленников на 200 коек. Госпиталь был направлен в г. Бердичев. 24.11.1914 г. направлена в 3-й подвижной лазарет общины Красного Креста им. членов Государственного Совета.

В эмиграции в Греции. Прибыла в Константинополь до августа 1920 г. [3].

**Графиня Шувалова (ур. графиня Воронцова-Дашкова) Александра («Сандра») Илларионовна (25.08.1869–11.07.1959, Париж)**



Действительный член Петроградского общества содействия частным сестрам. Старшая сестра милосердия.

Участница Первой мировой войны. 04.10.1914 г. направлена старшей сестрой в 18-й передовой отряд Красного Креста.

Участница Гражданской войны. В эмиграции. К марту 1919 г. в Югославии, затем во Франции. Председатель Русского Общества Красного Креста в Париже. Умерла 11.07.1959 г. в Париже.

«...Дочь Наместника Е.В. на Кавказе графа И.И. Воронцова-Дашкова. Вдова графа П.П. Шувалова... Последние годы занималась изысканием средств для постройки Дома для русских стариков, неизлечимых и нуждающихся в присмотре. Дом был построен и открыт весной в г. Шель. Похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа. “Вестник кавалергардской семьи”. Париж, 1959. Союз дворян. Париж, 1959, № 9. Автор некролога Сергей Воейков» [1].

Основная волна русской военной эмиграции в период Гражданской войны пришлось на 1920 г. В первой волне («Новороссийская эвакуация») на о. Лемнос было вывезено около 33 000 человек. Вторая, основная волна, пришлось на конец 1920 г., когда 14–15.11.1920 г. корабли Черноморского флота начали покидать Крым. Первым этапом эвакуации из Крыма стал турецкий Константинополь (Стамбул), куда прибыло более 150 000 человек. По прибытии Русской эскадры в Константинополь личный состав армии (с семьями) разместили в трех лагерях: «Галлиполи» (Галлиполийский полуостров, Турция); «Лемнос» (о. Лемнос, Греция); «Чаталджа» (50–70 км от Константинополя).



**Памятник воинам 1-го корпуса Русской армии на кладбище г. Галлиполи. 1921**

**Monument to the soldiers of the 1st Corps of the Russian Army at the cemetery in Gallipoli. 1921.**

<sup>6</sup> Демидова О.Р. Женщины Русской эмиграции. В кн. Благотворительность в истории России: Новые документы и исследования. СПб.: Нестор-История, 2008:68–92.



**Галлиполийский обелиск. Памятник участникам Белого движения на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа**

**Gallipoli Obelisk. Monument to the participants of the White Movement at the Saint-Genevieve-des-Bois cemetery**

1.12.1920 г. Совет министров Франции принял решение направить корабли Русской эскадры на французскую военноморскую базу в Тунис в Бизерту.

В Галлиполи был создан лагерь для регулярных частей Русской армии, сведенных в 1-й армейский корпус генерала А.П. Кутепова. Основой корпуса стали именные («цветные») части: Корниловский ударный полк, Марковский пехотный полк, Алексеевский пехотный полк, Сводно-стрелковый генерала Дроздовского полк. 22.11.1921 г. чинами 1-го армейского корпуса было создано «Общество галлиполийцев».

Этот период жизни Русской армии («Галлиполийское сидение») нашел отражение в формировании участков кладбища Сент-Женевьев-де-Буа. Русские воинские захоронения сконцентрированы на нескольких исторических участках (*Carrés militaires* — «Военные квадраты») вокруг Галлиполийского квадрата: «Дроздовцы», «Иностранский легион», «Алексеевцы», «Кадеты русского зарубежья», «Донские казаки».

На «Галлиполийском участке» был установлен памятник — уменьшенная копия памятника на русском кладбище в Галлиполи.

Распоряжением Правительства РФ от 13 июля 2016 года № 1493-р «в перечень находящихся за рубежом мест погребения, имеющих для России историко-мемориальное значение, дополнительно включен русский сектор городского кладбища города Сен-Женевьев-де-Буа (Франция)»<sup>7</sup>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [The forgotten graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuvakov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].
2. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного Врачебного Инспектора Министерства Внутренних Дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства Внутренних Дел. 1916. 1230 стр. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].

3. Волков С.В. Белое движение. Энциклопедия гражданской войны. Волков С.В. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, (ПФ Красный пролетарий). 2002:671, [16] л. портр.; [Volkov S.V. White Movement. Encyclopedia of the Civil War / Volkov S.V. - St. Petersburg: Neva; Moscow: OLMA-PRESS, (Red Proletarian PF). 2002:671, [16] L. portr. (In Russian)].
4. Список личного состава судов флота, строевых и административных учреждений Морского ведомства. Издание Статистического отделения Главного Морского Штаба. Исправлено по 11 апреля 1916 года. Петроград. Типография Морского Министерства, в Главном Адмиралтействе. 1916. 1230 с. разд. пар. [List of personnel of fleet vessels, combatant and administrative institutions of the Maritime Department. Publication of the Statistical Department of the Main Naval Staff. Corrected to April 11, 1916. Petrograd. The printing office of the Maritime Ministry, in the Main Admiralty. 1916. 1230 p. section. par. (In Russian)].
5. Материалы для истории Корниловского ударного полка. Отв. сост. М.Н. Левитов. Париж, 1974:669.: ил., к., портр. «По материалам сестры В.С. Васильевой-Левитовой». [Materials for the history of the Kornilov shock regiment / Rev. comp. M.N. Levitov. Paris, 1974:669: ill., k., portr. «Based on the materials of sister V.S. Vasilyeva-Levitova» (In Russian)].
6. Русские в Галлиполи, [1920–1921]: сборник статей, посвященный пребыванию 1-го Армейского корпуса Русской армии в Галлиполи. В.Ф. Баумгартен [и др.] ред. комисс.: Г.Ф. Волошин [и др.]; заставки и виньетки: В.П. Антипов [и др.]. Берлин: EAG Druck, (Тип. Е.А. Гутнова). 1923:490, [6] с., 1 л. портр.: ил., карты, табл. [Russians in Gallipoli, [1920-1921]: a collection of articles devoted to the stay of the 1st Army Corps of the Russian Army in Gallipoli. V.F. Baumgarten [et al.] ed. Commissar: G.F. Voloshin [et al.]; screensavers and vignettes: V.P. Antipov et al.]. Berlin: EAG Druck, (Type by E.A. Gutnov). 1923:490, [6] p., 1 l. port.: ill., maps, table. (In Russian)].

Поступила 13.02.2024

Принята в печать 21.05.2024

#### Информация об авторах

*Симоненко Владимир Борисович* — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в Москве

*Крайников Павел Евгеньевич* — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, генерал-майор медицинской службы

*Абашиш Виктор Григорьевич* — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

*Дулин Петр Алексеевич* — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в Москве

#### Information about the authors

*Vladimir B. Simonenko* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia

*Pavel E. Krainyukov* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery with the course of Pediatric Surgery of the RUDN, Head of the Central military clinical hospital named after P. V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia, Major General of the Medical Service

*Viktor G. Abashin* — Doctor of Medical Sciences, Professor, doctor of the Advisory Department of the Central military clinical hospital named after P. V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia

*Pyotr A. Dulin* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia

<sup>7</sup> Распоряжение Правительства РФ от 11 ноября 2010 г. № 1948-р.

**Бокарев И.Н.**

## АЛЕКСАНДР ЛЕОНИДОВИЧ МЯСНИКОВ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

**Bokarev I.N.**

**ALEXANDER LEONIDOVICH MYASNIKOV (ON THE 125<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**

*Для цитирования:* Бокарев И.Н. Александр Леонидович Мясников (к 125-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2024;102(9-10); DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-785-788>

*For citation:* Bokarev I.N. Alexander Leonidovich Myasnikov (on the 125<sup>th</sup> anniversary of his birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9-10); DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-785-788>

Александр Леонидович Мясников родился 6 сентября 1899 г. в городе Красный Холм Тверской губернии в семье врача. Волею судьбы я оказался последним аспирантом Александра Леонидовича, и мне было поручено о нем написать. Я решил проанализировать его жизнь в медицинской науке и рассказать о его школе.

Жизнь Александра Леонидовича сложилась довольно конкретно. Гимназия. 1917–1922 — медицинский факультет МГУ, студент, президент студенческого научного общества. 1922–1932 — Петроград, Ленинград — школа Г.Ф. Ланга. 1932–1938 — Новосибирск, заведование кафедрой, проректор института. 1938–1948 — Ленинград, ВММА, главный терапевт Военно-морского Флота (1942–1946). 1948–1965 — Москва, Институт терапии, директор, госпитальная терапевтическая клиника 1-го Московского мединститута. В 1948 г. профессор А.Л. Мясников был избран заведующим кафедрой госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института (ММИ). Одновременно он возглавил Институт терапии АМН СССР. Академик — секретарь Академии медицинских наук.

А.Л. Мясников — создатель Всероссийского научно-го общества терапевтов и его президент до конца жизни. Он же создал журнал «Кардиология» и был его главным редактором.

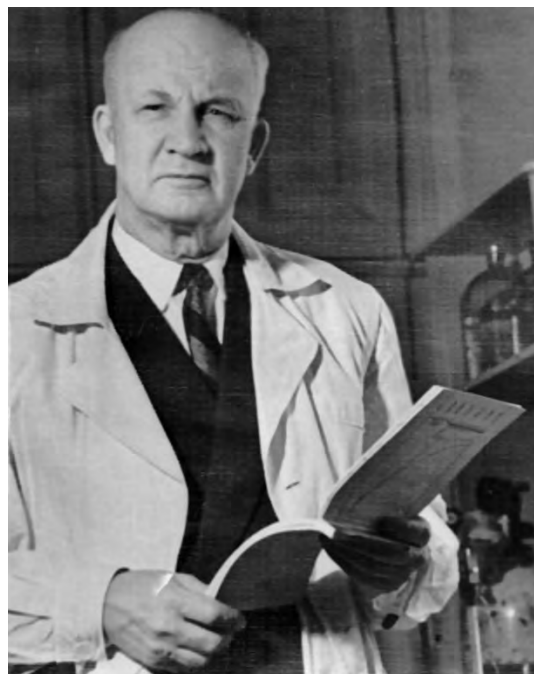
Создал в госпитальной терапевтической клинике гормональную и коагулологическую лаборатории. Лечил И.В. Сталина, поставил диагноз, подписывал бюллетени о состоянии его здоровья, присутствовал на его аутопсии.

Основные труды А.Л. Мясникова: «Висцеральная малярия», «Болезни печени», «Бруцеллез», «Пропедевтика внутренних болезней» (учебник, переведенный на несколько языков), «Клиника алиментарной дистрофии» (написана в 1943 г., издана в 1945 г.) «Гипертоническая болезнь и атеросклероз», «Внутренние болезни» (учебник), главный редактор «Руководства по внутренним болезням» (5 томов из 10). Монография «Болезни печени» была первой книгой А.Л. Мясникова, которая сделала его известным на всю страну. За эту книгу ему без защиты было присвоено звание доктора медицинских наук.

В госпитальной терапевтической клинике А.Л. Мясников проводил еженедельно клинические разборы, на которые собирались врачи со всей Москвы.

### Труды А.Л. Мясникова в изучении артериальной гипертензии:

- Начал изучать артериальную гипертензию в клинике Г.Ф. Ланга с 1922 г. после того, как обнаружил повышение АД у самого себя и констатировал возможность его самостоятельной нормализации.
- 1935 г. Новосибирск. Статья в «Терапевтическом архиве»: «Наблюдения над влиянием адреналина и нитроглицерина на кровяное давление в плечевой и пальцевых артериях».
- 1950 г. Статья «Посткоммоционная гипертензия» в журнале «Врачебное дело».
- 1951 г. Высказал идею о кортико-висцеральном характере гипертензионной болезни.
- 1952 г. Создал классификацию гипертензионной болезни.
- 1954 г. Книга «Гипертоническая болезнь» (Медгиз. Москва).
- Создал гормональную лабораторию в госпитальной терапевтической клинике 1-го ММИ им. И.М. Сеченова, где изучались и диагностировались сим-



*Александр Леонидович Мясников*

птоматические эндокринные артериальные гипертонии: феохромоцитома, альдостерома, карциноидный синдром — гиперсеротонинемия (впервые в стране).

- Руководил работами В.С. Смоленского: «Влияние гипертонии на развитие экспериментального атеросклероза» 1953 г., «Тромбозы и эмболии у больных атеросклерозом и гипертонической болезнью» 1959 г.
- 1965 г. Книга «Гипертоническая болезнь и атеросклероз», где вплотную подошел к созданию концепции атеротромбоза.
- Впервые применил в своей клинике отечественный тромболитик — фибринолизин.

Александр Леонидович получил много наград. Главная — Международная премия «Золотой стетоскоп».

Я не буду детально останавливаться на его трудах, расскажу о его школе.

Что такое ШКОЛА? Первоначально греческое слово означало «досуг, свободное времяпровождение», затем стало применяться как «занятия на досуге» (Платон собирал людей в свободное время и передавал им свой опыт и знания). Мое понятие «ШКОЛА» — это то место, где учатся. В школе есть Учитель и Ученики. В своем сообщении я буду говорить о ШКОЛЕ МЯСНИКОВА. Он — Учитель. Кто у него учился — его Ученики. Александру Леонидовичу Мясникову принадлежит самая большая терапевтическая школа. У него учились тысячи. Упомяну лишь самых выдающихся:

#### **Вадим Семенович Смоленский (Атабеков) (1921–2011)**



Впервые в мире доказал влияние артериального давления на развитие атеросклероза (кандидатская диссертация), написал книгу «Болезни аорты» (докторская диссертация). Возглавил после смерти А.Л. Мясникова госпитальную терапевтическую клинику и создал в ней специализированные отделения. Написал учебник «Внутренние болезни». Председатель комиссии

министерства здравоохранения по преподаванию внутренних болезней. Создал субординатуру и интернатуру. Был первым президентом Ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга–А.Л. Мясникова.

#### **Константин Оттович Калиберз (1893–1960)**

Заведующий кафедрой госпитальной терапии Рижского медицинского института. Защитил докторскую диссертацию «Клинико-физиологический анализ компрессионного измерения артериального давления», которую поддержал А.Л. Мясников.

#### **Зигмас Ипполитович Янушкевичус (1911–1984)**

Академик АМН СССР, академик Академии наук Литовской ССР, Заслуженный деятель науки Литовской ССР, лауреат Государственной премии СССР, лауреат премии Литовской ССР. Ректор и заведующий кафедрой Каунасского мединститута. Работал в Институте терапии под руководством А.Л. Мясникова, присутствовал на вручении премии «Золотой стетоскоп»

#### **Нодар Николаевич Кипшидзе (1923–2016)**



Академик АМН СССР (1988), академик АН Грузии (1996), академик РАН (2013). Заслуженный деятель науки Грузинской ССР (1968). Основатель и первый директор Института экспериментальной и клинической терапии Грузинской ССР (1961). Автор более 530 научных трудов, в т.ч. 20 монографий. С 1954 по 1957 г. находился в докторантуре Московского

института терапии АМН СССР, где работал под руководством А.Л. Мясникова и защитил докторскую диссертацию.

#### **Евгений Иванович Чазов (1929–2021)**



Академик, Герой Социалистического Труда, директор Института кардиологии. Начальник 4-го Главного управления, министр здравоохранения СССР, создатель Кардиологического центра. Один из создателей фибринолизина, которым лечил от инсульта маршала Жукова. Любимый доктор Л.И. Брежнева

#### **Вадим Владимирович Меньшиков (1931–2015)**



Вадим Владимирович под руководством А.Л. Мясникова блестяще организовал и возглавил гормональную лабораторию, которая стала ведущей в нашей стране. В клинику стали приезжать множество больных с феохромоцитомами, болезнью Кушинга, синдромом Конна.

В этой лаборатории ученица В.В. Меньшикова О.С. Басалык впервые подтвердила предположение В.С. Смоленского о наличии у больного карциноидного синдрома, чему был удивлен сам А.Л. Мясников.

Стал профессором кафедры госпитальной терапии, и.о. заведующего кафедрой после смерти А.Л. Мясникова (от заведования отказался), проректор 1-го Московского медицинского института, ректор Института физкультуры, заместитель председателя Моссовета, президент Лабораторного общества России.

#### **Николай Романович Палеев (род. 15 мая 1929 г.)**



Советский и российский врач-терапевт, доктор медицинских наук, профессор, академик АМН СССР (1988 г.), академик Российской академии наук (2013 г.). В 1953 г. закончил 1-й Московский медицинский институт. В 1953–1957 гг. работал главным врачом в поселке Таймылыр в Якутии. В 1955–1957 гг. также уча-

ствовал в первой советской антарктической экспедиции в качестве врача и научного сотрудника. В 1957–1960 гг. прошел аспирантуру в Институте терапии АМН СССР (под руководством академика А.Л. Мясникова).

В период с 1961 по 1969 г. являлся ассистентом и доцентом на кафедре госпитальной терапии в 1-м Московском медицинском институте. В 1968 г. Палеев защитил докторскую диссертацию под названием «Возможности электрорентгенографии в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания». С 1969 г. работал руководителем терапевтической клиники Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М. Ф. Владимирского (МОНИКИ), по совместительству с 1990 г. — заведующим кафедрой терапии ФУВ МОНИКИ, а с 1991 г. — еще и заведующим кафедрой пульмонологии в Московской медицинской академии им. М.И. Сеченова (бывший 1-й Московский медицинский институт).

#### **Хайрутдин Эфендиевич Гаджиев (1920–2013)**



Патриарх терапии Дагестана. Исследовал взаимосвязь гипертонической и язвенной болезней. Изучил причины желудочных кровотечений при артериальной гипертонии. Открыл особую форму язвы желудка. Изучал тонкие механизмы гипертонической болезни, анемии, малярии. Вместе с А.Л. Мясниковым основал Дагестанское научное медицинское общество терапевтов и был его президентом.



#### **Хамид Хусейнович Мансуров (1925–2013)**

Академик Академии наук Таджикистана (1978). Заслуженный деятель науки Таджикской ССР (1976). Лауреат Государственной премии им. Абуали ибн Сино (1981), премии им. Е.Н. Павловского Академии наук Республики Таджикистан (2003). Доктор медицинских наук (1960), профессор (1961). В 1950 г. закончил аспирантуру в Институте терапии Академии медицинских наук СССР в Москве. В 1954 г. Х.Х. Мансуров был приглашен его научным руководителем А.Л. Мясниковым в Институт терапии АМН СССР для работы над докторской диссертацией, которую защитил в 1958 г. Был избран членом-корреспондентом Академии наук Таджикистана.

В 1962–2002 гг. был директором, а с 2002 г. — почетным директором Института гастроэнтерологии Академии наук Республики Таджикистан. Институт гастроэнтерологии, находившийся в составе Академии наук Таджикистана, в 2010 г. явился той основой, на базе которой организована Академия медицинских наук Таджикистана, в нее вошли 12 медицинских учреждений разного профиля, ведущих не только лечебную, но и научную работу. В 1989–1995 гг. был вице-президент Академии наук Таджикистана. Хамид Мансуров написал 700 научных работ и 12 книг. Ведущий гепатолог страны. Написал монографию «Биопсия печени».

#### **Анатолий Сергеевич Логинов (1924–2000)**



Заслуженный деятель науки РФ, академик АМН СССР. В 1954 г. защитил кандидатскую диссертацию по гепатологии. Работал в госпитальной терапевтической клинике, в Институте терапии АМН СССР под руководством А.Л. Мясникова. В 1967–1973 гг. — заместитель директора ВНИИ гастроэнтерологии, в 1973–2000 гг. — директор ЦНИИ гастроэнтерологии. Первым в стране ввел лапароскопию

в терапевтическую клинику как диагностический метод при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

#### **Андрей Иванович Воробьев (1928–2020)**

А.И. Воробьев окончил 1-й Московский медицинский институт (1947–1953). В субординатуре работал в клинике А.Л. Мясникова и всегда считал себя его учеником. В 1956 г. поступил в клиническую ординатуру Центрального института усовершенствования врачей на кафедру терапии под руководством крупнейшего совет-



ского терапевта — академика Иосифа Абрамовича Касирского. После ординатуры был оставлен на кафедре ассистентом, а в 1956 г. стал доцентом. В 1963 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвященную изучению структуры эритроцитов при гемолитических анемиях.

В 1966 г. А.И. Воробьев был назначен заведующим клиническим отделом Института биофизики Министерства здравоохранения СССР. В 1968 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную проблемам опухолевой прогрессии лейкозов, а в 1969 г. ему было присвоено ученое звание профессора. В 1984 г. он был избран членом-корреспондентом, в 1987 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР, в 2000 г. — академиком Российской академии наук. Был директором Института гематологии, первым министром здравоохранения России.

А.Л. Мясникова всегда помнят в Военно-медицинской академии. Именно там в 1999 г. было отмечено 100-летие со дня его рождения.

Почему к нем так тянулись люди? И из Литвы, и из Латвии, из Грузии и Дагестана, из Таджикистана со всей страны и со всего мира?

Он был ярким, доброжелательным и очень хорошим человеком.

Высокий, стройный, с блестящим красивым русским языком. Человек Высокой культуры. Отлично играл на фортепиано, писал стихи, любил прекрасное, трепетно относился к женщинам, и они любили его. Очень доброжелательный, он никогда не вел закулисной борьбы, говорил прямо, что думал, за что его не всегда поддерживали большие начальники. Ценил талантливых людей и всегда их поддерживал, даже если они иногда критиковали его.



**Памятник А.Л. Мясникову в Петроверигском переулке в Москве.**

Все его лучшие качества блестяще оценили при вручении Международной премии «Золотой стетоскоп»:

«Щедрость Вашей души сделало возможным создание



**Празднование 100-летия со дня рождения А.Л. Мясникова, Санкт-Петербург, 1991 г.**

прочных связей в области медицины между Востоком и Западом.

Золотой стетоскоп является символом Ваших заслуг перед международной кардиологией.

Я убежден, что на конце этого символического стетоскопа Вы найдете золотые, неизменные ценности жизни — дружбу, сотрудничество и уважение к каждому Человеку».

(П. Лукл, Женева. 23 апреля 1965 г.)

Именем Александра Леонидовича назван Институт кардиологии в Кардиоцентре, его имя носит Всероссийская научная ассоциация исследования артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга–А.Л. Мясникова (основана в 1992 г.).

### **Мои личные воспоминания об А.Л. Мясникове**

Впервые я эту фамилию запомнил, когда читались бюллетени о болезни Сталина.

Впервые увидел его в 1958 г., когда мы пришли в госпитальную терапию навещать нашу одногруппницу, попавшую туда с плевритом. И когда мы пришли, то из ее палаты вышел А.Л. Мясников, который ее смотрел.

С сентября 1961 г. до 18 ноября 1965 г. я встречал его в стенах госпитальной терапии очень часто. Меня он рекомендовал в ординатуру, а в аспирантуру меня зачислили только потому, что к заведующему аспирантурой Александр Леонидович пошел сам лично, взяв меня с собой.

Он утвердил мою тему, заслушал мой доклад на заседании кафедры, подписал мою первую статью в журнал «Клиническая медицина». В автореферате моей кандидатской диссертации он стоит первым руководителем, но уже в рамочке.

Александр Леонидович Мясников СОЗДАЛ ОТЛИЧНУЮ ШКОЛУ, за что мы ему должны быть бесконечно благодарны и всегда сохранять память о нем.